PHAN THANH SƠN NAM (Chủ biên)
TRẦN THỊ VIỆT HOA

GIÁO TRÌNH
HÓA HỮU CƠ

2017 | PDF | 628 Pages
buihuuhanh@gmail.com



NHÀ XUẤT BẢN
ĐẠI HỌC QUỐC GIA TP. HỒ CHÍ MINH

ĐẠI HỌC QUỐC GIA TP HỒ CHÍ MINH
TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA

PHAN THANH SƠN NAM (Chủ biên)
TRẦN THỊ VIỆT HOA

GIÁO TRÌNH
HÓA HỮU CƠ

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA
TP HỒ CHÍ MINH - 2011

GT.01.H(V)
ĐHQG.HCM-11

191-2010/CXB/166-08

H.GT.930-10(T)

MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU

Hóa hữu cơ là ngành hóa học chuyên nghiên cứu các hợp chất của carbon. Các nguyên tử carbon có thể hình thành liên kết với các nguyên tử của các nguyên tố khác, và đặc biệt còn có khả năng liên kết được với nhau, hình thành hàng triệu hợp chất hữu cơ khác nhau có cấu trúc từ đơn giản đến phức tạp. Các hợp chất hữu cơ đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong các lĩnh vực khoa học kỹ thuật và trong đời sống nhân loại. Việc nghiên cứu tìm ra các phương pháp xây dựng nên các phân tử phức tạp với tính chất mong muốn từ những phân tử đơn giản là hết sức cần thiết.

Giáo trình HÓA HỮU CƠ được các cán bộ giảng dạy của Bộ môn Kỹ thuật Hóa hữu cơ, Khoa Kỹ thuật Hóa học đồng biên soạn dựa trên đề cương môn học Hóa hữu cơ của Trường Đại học Bách khoa - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh. Đây là chương trình Hóa hữu cơ dành cho sinh viên các ngành kỹ thuật hóa học với mục tiêu đào tạo theo diện rộng, đồng thời có kỹ năng chuyên môn cao. Nội dung Giáo trình được chia thành hai phần:

Phần một: "Cơ sở lý thuyết Hóa hữu cơ", cung cấp những kiến thức cơ bản về cơ sở lý thuyết hóa hữu cơ, ảnh hưởng của thành phần và cấu tạo đến sự phân bố mật độ điện tử của các nguyên tử trong phân tử, ảnh hưởng của cấu tạo đến cơ chế, khả năng phản ứng và tính chất lý hóa của hợp chất hữu cơ cũng như các cơ chế phản ứng quan trọng trong hóa học hữu cơ.

Phần hai: "Các nhóm định chức chính", cung cấp những kiến thức cơ bản về hóa học của các nhóm định chức chính trong hóa hữu cơ, các phương pháp tổng hợp chủ yếu được sử dụng và các tính chất lý hóa quan trọng của các hợp chất hữu cơ. Giáo trình không nhằm mục đích trình bày tất cả các nhóm định chức có thể có trong hóa hữu cơ mà chỉ tập trung nghiên cứu một số nhóm định chức quan trọng.

Giáo trình bao gồm 14 chương do PGS - TS Phan Thanh Sơn Nam chủ biên và được phân công biên soạn như sau:

Chương 1 và chương 2 do PGS - TS Trần Thị Việt Hoa và PGS - TS Phan Thanh Sơn Nam đồng biên soạn.

Từ chương 3 đến chương 14 do PGS - TS Phan Thanh Sơn Nam chịu trách nhiệm biên soạn.

Giáo trình được dùng làm tài liệu học tập cho sinh viên đại học và học viên cao học ngành kỹ thuật hóa học (chemical engineering) tại Trường Đại học Bách khoa - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, cũng là tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu sinh, các cán bộ giảng dạy và cán bộ nghiên cứu ngành kỹ thuật hóa học tại các trường đại học và cao đẳng khác. Sinh viên đại học và học viên cao học ngành hóa học (chemistry) cũng có thể tham khảo thêm giáo trình này ngoài những giáo trình Đại học Khoa học Tự nhiên và Đại học Sư phạm.

Xin chân thành cảm ơn PGS TS Phạm Thành Quân, TS Nguyễn Hữu Lương, TS Tống Thanh Danh, TS Lê Thị Hồng Nhan, PGS TS Nguyễn Phương Tùng và GS TSKH Nguyễn Công Hào đã đọc bản thảo và góp ý cho nhóm biên soạn. Xin cám ơn các cán bộ giảng dạy, học viên cao học và sinh viên làm luận văn tốt nghiệp tại Bộ môn Kỹ thuật Hóa hữu cơ, Khoa Kỹ thuật Hóa học đã nhiệt tình giúp chúng tôi sửa bản thảo.

Riêng người chủ biên xin chân thành cảm ơn PGS TS Trần Thị Việt Hoa về những kiến thức quý báu liên quan đến lĩnh vực tổng hợp hữu cơ đã được PGS truyền thụ ở bậc đại học và sau đại học. Những kiến thức đó là tiền đề quan trọng cho sự ra đời của giáo trình Hóa hữu cơ này. Nhóm biên soạn xin chân thành biết ơn tất cả những nhà khoa học là tác giả của các công trình khoa học được liệt kê trong mục tài liệu tham khảo ở cuối giáo trình. Cần phải khẳng định rằng nếu không có những công trình khoa học có giá trị đó thì sẽ không có sự ra đời của cuốn giáo trình này.

Chúng tôi rất mong nhận được những ý kiến đóng góp của các bạn đọc để lần tái bản tới, Giáo trình HÓA HỮU CƠ được hoàn thiện hơn. Mọi ý kiến đóng góp xin gửi về: PGS - TS Phan Thanh Sơn Nam, Bộ môn Kỹ thuật Hóa hữu cơ, Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách khoa - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, số 268 Lý Thường Kiệt, Quận 10, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: 38647256 (số nội bộ 5690)
Số fax: 38637504
Email: ptsnam@hcmut.edu.vn

Xin chân thành cảm ơn.

TP. Hồ Chí Minh
Ngày 20.6.2013
Chủ biên
PGS - TS Phan Thanh Sơn Nam

PHẦN 1

CƠ SỞ LÝ THUYẾT HÓA HỮU CƠ

Chương 1

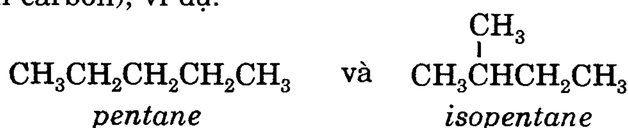
ĐỒNG PHÂN LẬP THỂ

1.1 GIỚI THIỆU CHUNG

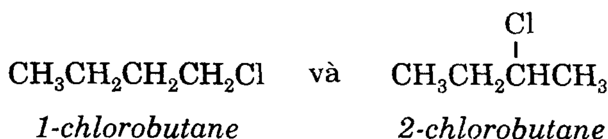
Đồng phân (*isomer*) là những hợp chất hữu cơ có cùng một công thức phân tử nhưng có cấu trúc hóa học khác nhau. Do đó, các đồng phân này là những hợp chất khác nhau, có các tính chất hóa học và tính chất vật lý hầu như khác nhau hoàn toàn. Riêng hai đồng phân quang học là đôi đối quang sẽ có tính chất hóa học và tính chất vật lý giống nhau, tuy nhiên chúng thể hiện các hoạt tính sinh học khác nhau. Vấn đề này sẽ được trình bày chi tiết ở các phần tiếp theo. Trong định nghĩa nói trên, khái niệm 'cấu trúc hóa học' bao gồm cả trật tự liên kết, cách thức liên kết của các nguyên tử có mặt trong phân tử, xét cả trong mặt phẳng và trong không gian.

Các vấn đề liên quan đến đồng phân trong mặt phẳng, hay còn gọi là đồng phân cấu tạo (*constitutional isomer*), đã được trình bày chi tiết ở các lớp Hóa học hữu cơ trong chương trình bậc phổ thông. Thường gặp nhất là các loại đồng phân cấu tạo sau đây:

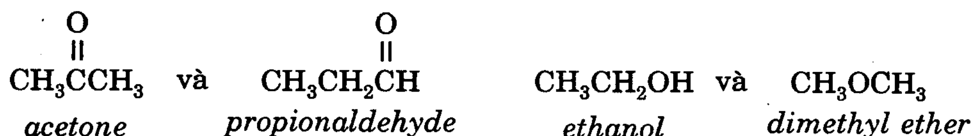
- Đồng phân về mạch carbon (chỉ khác nhau về cách sắp xếp mạch carbon), ví dụ:



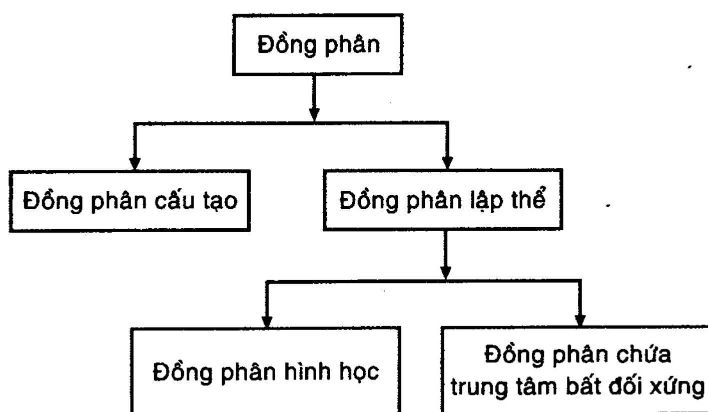
- Đồng phân về vị trí nhóm chức (có cùng nhóm chức nhưng khác nhau về vị trí nhóm chức trong phân tử), ví dụ:



• Đồng phân có các nhóm định chức khác nhau về bản chất, ví dụ:



Trong chương trình Hóa học hữu cơ ở bậc đại học, sẽ không trình bày chi tiết lại những kiến thức về đồng phân cấu tạo mà chú trọng vào các vấn đề liên quan đến đồng phân lập thể (*stereoisomer*). Các đồng phân lập thể có trật tự liên kết và cách thức liên kết của các nguyên tử có mặt trong phân tử giống nhau, nếu chỉ xét trong phạm vi mặt phẳng. Tuy nhiên, xét trong phạm vi không gian, cách thức phân bố các nhóm thế của các đồng phân lập thể sẽ khác nhau. Đồng phân lập thể, hay còn gọi là đồng phân cấu hình (*configurational isomer*), bao gồm hai loại: (i) Đồng phân hình học (*geometric isomer* hay còn gọi là *cis-trans isomer*), và (ii) đồng phân chứa trung tâm bất đối xứng (*asymmetric center* hay *chirality center*) (Hình 1.1). Các đồng phân cấu hình là những chất riêng biệt và không thể chuyển hóa qua lại trong điều kiện thông thường.



Hình 1.1 *Phân loại đồng phân trong Hóa hữu cơ*

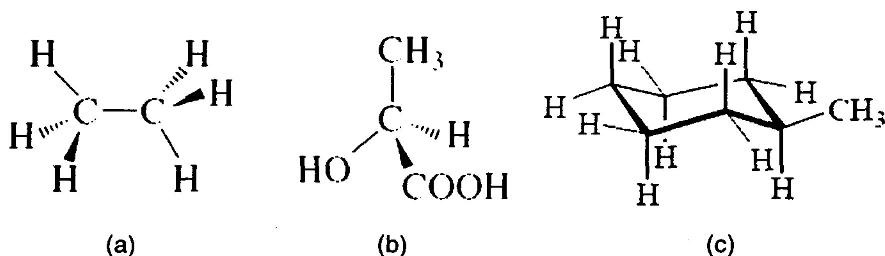
Liên quan đến vấn đề phân bố các nhóm thế trong không gian, một khái niệm khác được trình bày trong chương này là khái niệm 'cấu dạng' (*conformation*). Khái niệm 'cấu dạng' dùng để nói về các dạng hình học khác nhau của một phân tử có được do sự quay của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử xung quanh liên kết đơn carbon-carbon. Cần lưu ý trong điều kiện thông thường, các cấu dạng của một

phân tử có thể chuyển hóa qua lại, và không thể phân lập riêng biệt từng cấu dạng. Một số tài liệu tham khảo trước đây gọi các dạng hình học này là các 'đồng phân cấu dạng' hay 'đồng phân quay'. Tuy nhiên, các tài liệu tham khảo xuất bản gần đây chỉ gọi chung là 'cấu dạng'.

1.2 CÁC CÔNG THỨC BIỂU DIỄN CẤU TRÚC

1.2.1 Công thức phối cảnh

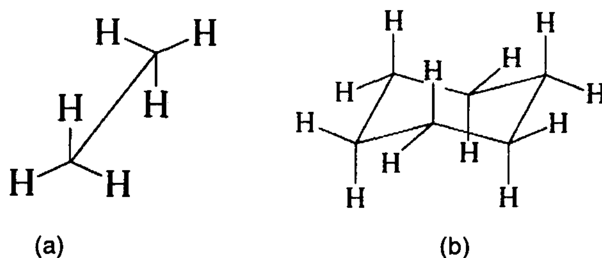
Công thức phối cảnh (*perspective formula*) là một trong các công thức được sử dụng để mô tả cấu trúc không gian của phân tử trong mặt phẳng tờ giấy. Trong đó, vị trí các nguyên tử hay nhóm nguyên tử trong phân tử được biểu diễn đúng như cách sắp xếp thật sự của chúng trong không gian. Để cho dễ hình dung, người ta có quy ước như sau: Những liên kết nằm trên mặt phẳng tờ giấy được vẽ bằng nét gạch liền bình thường, những liên kết ở gần hay nằm trước mặt phẳng tờ giấy được vẽ bằng nét gạch đậm, những liên kết ở xa hay nằm sau mặt phẳng tờ giấy được vẽ bằng nét gạch gián đoạn (H.1.2). Nguyên tử carbon có thể được vẽ ra hay được hiểu ngầm là ở tại giao điểm của các liên kết. Ngoài ra, trong một số trường hợp, người ta còn quy định thêm: Đầu liên kết ở gần được vẽ to hơn đầu liên kết ở xa mắt người quan sát, áp dụng cho các liên kết nằm trước (gạch đậm) và nằm sau (gạch gián đoạn) mặt phẳng tờ giấy. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, quy định này không được sử dụng.



***Hình 1.2** Công thức phối cảnh của ethane (a), một đồng phân của lactic acid (b), và methylcyclohexane (c)*

Ngoài ra, còn một kiểu công thức phối cảnh khác đơn giản hơn, thường được sử dụng cho những trường hợp phân tử có liên kết carbon-carbon trung tâm. Trong đó, liên kết chính carbon-carbon được biểu diễn bằng một đường chéo từ trái qua phải và xa dần người quan sát. Các liên kết trong công thức này đều được vẽ bằng các nét gạch

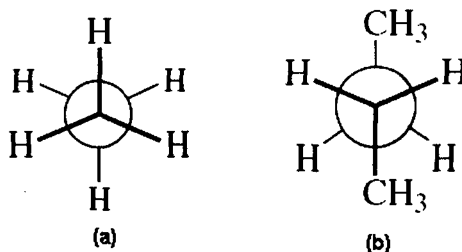
liền bình thường. Giao điểm của các liên kết này là các nguyên tử carbon. Cách biểu diễn này còn có tên gọi là công thức chiếu hình giá cưa (*sawhorse projection*) (H.1.3).



Hình 1.3 *Công thức phối cảnh dạng công thức chiếu hình giá cưa của ethane (a), và cyclohexane*

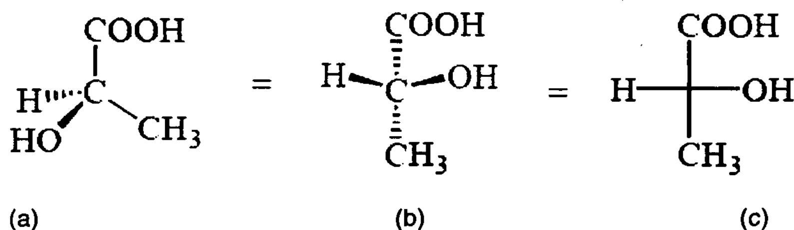
1.2.2 Công thức chiếu Newman

Đối với công thức chiếu Newman (*Newman projection*), phân tử được nhìn dọc theo trục một liên kết carbon-carbon trung tâm và chiếu tất cả các nguyên tử hay nhóm nguyên tử trong phân tử lên mặt phẳng tờ giấy. Nguyên tử carbon ở đầu liên kết carbon-carbon gần mắt người quan sát (C1) được biểu diễn bằng một vòng tròn, che khuất nguyên tử carbon ở đầu liên kết xa mắt người quan sát (C2). Các liên kết tương ứng với nguyên tử carbon thứ nhất (C1) được nhìn thấy toàn bộ trong công thức chiếu Newman. Các liên kết tương ứng với nguyên tử carbon thứ hai (C2) bị che một phần, do đó chỉ thấy được phần không bị hình tròn biểu diễn cho nguyên tử carbon C1 che khuất (H.1.4). Cần lưu ý tùy thuộc vào cách chọn liên kết carbon-carbon trung tâm mà một phân tử sẽ có thể có nhiều công thức chiếu Newman khác nhau.



Hình 1.4 *Công thức chiếu Newman của ethane (a) và butane (b)*

1.2.3 Công thức chiếu Fischer



Hình 1.5 *Công thức phối cảnh của một đồng phân lactic acid đặt không theo quy ước (a), đặt theo quy ước (b) và công thức chiếu Fischer tương ứng (c)*

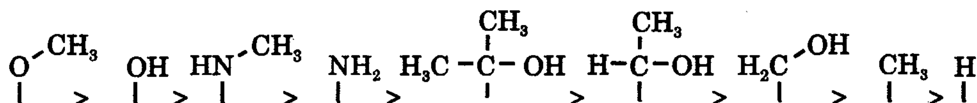
Một dạng công thức chiếu khác thường được sử dụng để biểu diễn cấu trúc phân tử trong mặt phẳng tờ giấy là công thức chiếu Fischer (*Fischer projection*). Để vẽ công thức chiếu Fischer, phải tuân theo quy ước sau đây: Đặt công thức phối cảnh sao cho nguyên tử carbon được chọn nằm trong mặt phẳng tờ giấy, hai nguyên tử hay nhóm nguyên tử nằm ở bên trái và bên phải nguyên tử carbon nói trên nằm ở trên mặt phẳng tờ giấy và gần với mắt người quan sát, hai nguyên tử hay nhóm nguyên tử ở trên và ở dưới nguyên tử carbon nói trên sẽ nằm sau mặt phẳng tờ giấy và xa mắt người quan sát. Tiếp theo chiếu công thức phối cảnh đã ở đúng vị trí như vậy xuống mặt phẳng tờ giấy, sẽ thu được công thức chiếu Fischer (H.1.5).

Như vậy, trong công thức chiếu Fischer, đường thẳng đứng sẽ biểu diễn hai liên kết xa mắt người quan sát, đường nằm ngang biểu diễn hai liên kết gần với mắt người quan sát, điểm giao nhau của hai đường thẳng này biểu diễn nguyên tử carbon đang xét. Cần lưu ý tùy thuộc vào vị trí mắt người quan sát, một phân tử có thể có nhiều công thức chiếu Fischer nếu tuân theo quy ước nói trên. Tuy nhiên, thông thường mạch chính của phân tử được bố trí theo đường thẳng đứng, trong đó các nhóm thế chứa nguyên tử carbon có số oxy hóa cao hơn sẽ được đặt ở phía trên công thức. Ví dụ trật tự giảm dần số oxy hóa của nguyên tử carbon trong các nhóm thế sau đây là: $-COOH > -CHO > -CH_2OH > -CH_3$.

1.3 QUY TẮC CAHN-INGOLD-PRELOG

Quy tắc Cahn-Ingold-Prelog được sử dụng để so sánh thứ tự ưu tiên của các nhóm thế khi gọi tên các đồng phân hình học và đồng phân quang học (sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo). Quy tắc này dựa trên số thứ tự trong bảng hệ thống tuần hoàn của các nguyên tử tương ứng trong các nhóm thế. Trong dó, nguyên tử liên kết trực tiếp với trung tâm cần xác định được tạm gọi là "nguyên tử thứ nhất", các nguyên tử liên kết trực tiếp với "nguyên tử thứ nhất" trong nhóm thế được gọi là các "nguyên tử thứ hai" và cứ tiếp tục như thế. Theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog, *"nguyên tử thứ nhất" của nhóm thế nào có số thứ tự trong bảng hệ thống tuần hoàn lớn hơn thì nhóm thế đó sẽ được ưu tiên hơn.* Nếu hai nhóm thế có "nguyên tử thứ nhất" như nhau thì sẽ tiếp tục xét đến thứ tự của các "nguyên tử thứ hai' tương ứng. Trường hợp các nguyên tử đồng vị, do có cùng số thứ tự nên sẽ so sánh dựa trên trọng lượng nguyên tử.

Ví dụ, trật tự giảm dần thứ tự ưu tiên của các nhóm thế sau đây theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog là:

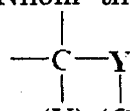


Trong ví dụ nói trên, nhóm thế $-OCH_3$ và nhóm $-OH$ có "nguyên tử thứ nhất" giống nhau là oxygen, tuy nhiên "nguyên tử thứ hai" của nhóm $-OCH_3$ là carbon, có số thứ tự trong bảng hệ thống tuần hoàn là 6, lớn hơn thứ tự của hydrogen. Do đó nhóm $-OCH_3$ sẽ được ưu tiên hơn nhóm $-OH$. Tiếp theo, nguyên tử thứ nhất của nhóm $-OH$ là oxygen có số thứ tự lớn hơn nitrogen của nhóm $-NHCH_3$ nên nhóm $-OH$ sẽ được ưu tiên hơn. Các nhóm thế có "nguyên tử thứ nhất" là carbon sẽ có thứ tự ưu tiên thấp hơn trường hợp oxygen và nitrogen. Đối với trường hợp nhóm $-C(CH_3)_2OH$ và nhóm $-CH(CH_3)OH$, trong các "nguyên tử thứ hai" khác nhau của hai nhóm này, nguyên tử carbon có số thứ tự lớn hơn hydrogen nên nhóm $-C(CH_3)_2OH$ sẽ được ưu tiên hơn. Các trường hợp khác được giải thích tương tự.

Trường hợp các nguyên tử trong nhóm thế tham gia vào các liên kết đôi hay liên kết ba, các nguyên tử này được xem như là đã liên kết đơn với hai hay ba nguyên tử kia. Lưu ý, nguyên tắc số lượng liên

kết tương đương này chỉ được sử dụng khi xét thứ tự ưu tiên của các nhóm thế theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog. Dĩ nhiên về bản chất hóa học, không thể bẻ gãy các liên kết đôi hay liên kết ba này thành các liên kết đơn.

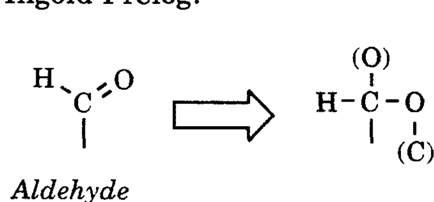
- Nhóm thế dạng —C=Y được xem như tương đương với



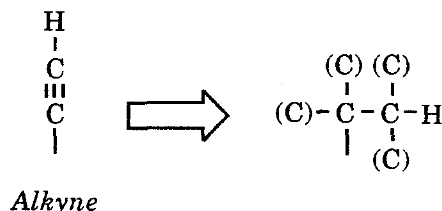
(Y) (C), nghĩa là xem như nguyên tử C được liên kết với hai nguyên tử Y, và nguyên tử Y được liên kết với hai nguyên tử C.

- Nhóm thế —C≡Y được xem như tương đương với (Y) (C) —C—Y (Y) (C) nghĩa là xem như nguyên tử C được liên kết với ba nguyên tử Y, và nguyên tử Y được liên kết với ba nguyên tử C.

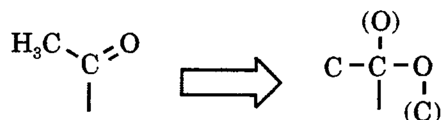
Ví dụ các nhóm thế chứa liên kết đôi hay liên kết ba sau đây được xem như là tương đương với các nhóm thế chứa liên kết đơn tương ứng khi xét thứ tự ưu tiên của các nhóm thế theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog:



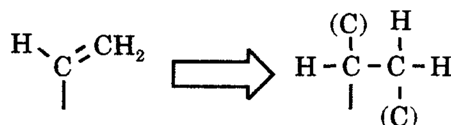
Aldehyde



Alkyne

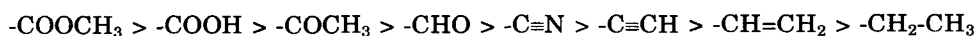


Ketone



Alkene

Sử dụng các quy ước nói trên, có thể sắp xếp trật tự giảm dần thứ tự ưu tiên của các nhóm thế sau đây theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog là:

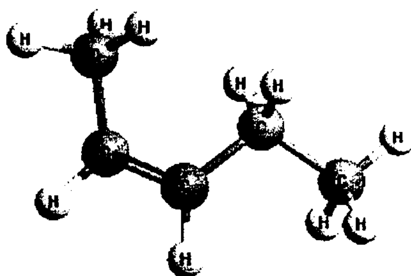


$-COOCH_3 > -COOH > -COCH_3 > -CHO > -C{\equiv}N > -C{\equiv}CH > -CH{=}CH_2 > -CH_2{-}CH_3$

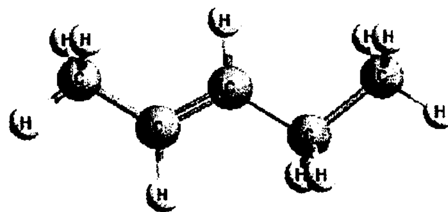
1.4 ĐỒNG PHÂN HÌNH HỌC

1.4.1 Khái niệm về đồng phân hình học

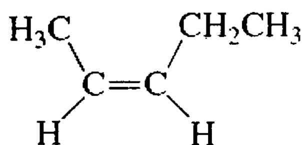
Đồng phân hình học, hay còn gọi là đồng phân *cis-trans* là một loại đồng phân lập thể, xuất hiện do sự phân bố khác nhau của các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử ở hai bên một "bộ phận cứng nhắc" trong phân tử. Khái niệm "bộ phận cứng nhắc" dùng để nói lên hiện tượng hai nguyên tử không thể quay tự do xung quanh trục liên kết giữa chúng được. Ví dụ hai nguyên tử liên kết với nhau bằng các liên kết đôi như C=C, C=N và N=N không thể quay tự do xung quanh trục liên kết được, sẽ tạo thành "bộ phận cứng nhắc" trong phân tử. Tương tự như vậy, các nguyên tử hình thành các cạnh trong những hợp chất vòng no thường gặp cũng không thể quay tự do xung quanh trục liên kết, sẽ hình thành các "bộ phận cứng nhắc" trong phân tử.



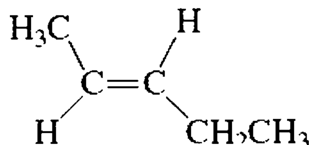
cis-2-pentene



trans-2-pentene



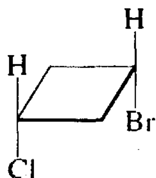
cis-2-pentene

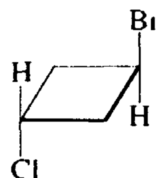


trans-2-pentene

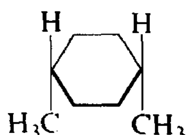
Để gọi tên đồng phân hình học theo hệ danh pháp *cis-trans*, hai nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C phải liên kết với một nhóm thế giống nhau. Trong hợp chất alkene, chẳng hạn 2-pentene, sẽ có hai đồng phân hình học khác nhau. Nếu hai nguyên tử hydrogen của liên kết đôi C=C phân bố cùng phía so với liên kết đôi, sẽ được đồng phân *cis*-2-pentene. Ngược lại, nếu hay nguyên tử hydrogen phân bố khác phía so với liên kết đôi, sẽ được đồng phân *trans*-2-pentene. Các hợp

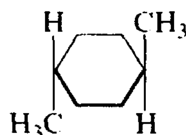
chất vòng no cũng có đồng phân *cis* và đồng phân *trans*. Nếu hai nguyên tử hydrogen phân bố cùng phía so với mặt phẳng vòng, sẽ được đồng phân cis và ngược lại sẽ được đồng phân *trans*. Ví dụ các hợp chất như 1-bromo-3-chlorocyclobutane và 1,4-dimethylcyclohexane đều có hai đồng phân *cis* và *trans* tương ứng.





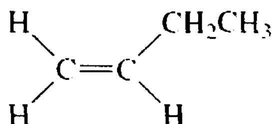
cis-1-bromo-3-chlorocyclobutane *trans-1-bromo-3-chlorocyclobutane*

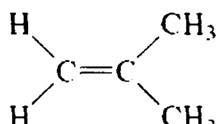


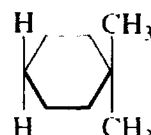


cis-1,4-dimethylcyclohexane *trans-1,4-dimethylcyclohexane*

Cần lưu ý để có đồng phân hình học, các nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C hoặc của vòng no phải liên kết với hai nhóm thế khác nhau. Nếu một trong hai nguyên tử carbon này liên kết với hai nhóm thế giống nhau, sẽ không xuất hiện đồng phân hình học. Ví dụ các hợp chất sau đây không có đồng phân hình học:

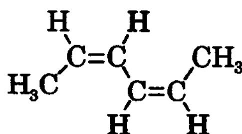




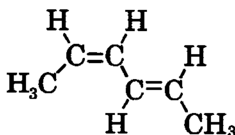


1-Butene *2-Methylpropene* *1,1-dimethylcyclohexane*

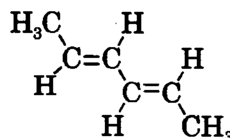
Ngoài các đồng phân *cis* và *trans* thường gặp của dẫn xuất từ ethylene và hợp chất vòng no nói trên, còn có thể gặp các đồng phân hình học của các hợp chất chứa nhiều liên kết đôi C=C. Tổng quát, nếu phân tử có n liên kết đôi C=C thì tổng số đồng phân hình học tối đa là 2^n. Tuy nhiên, khi có các nhóm thế giống nhau, số lượng đồng phân hình học sẽ giảm xuống. Ví dụ hợp chất 2,4-hexadiene có hai liên kết đôi C=C nhưng chỉ cho ba đồng phân hình học là *cis-cis*, *cis-trans*, và *trans-trans* do có hai nhóm thế đầu mạch giống nhau. Piperic acid chứa hai liên kết đôi C=C và có bốn đồng phân hình học là *cis-cis*, *cis-trans*, *trans-cis*, và *trans-trans* do hai nhóm thế đầu mạch không giống nhau.



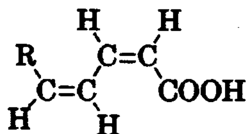
cis,cis-2,4-hexadiene



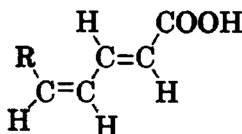
cis,trans-2,4-hexadiene



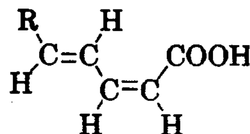
trans,trans-2,4-hexadiene



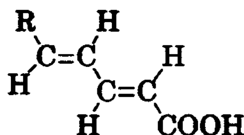
cis,cis-piperic acid



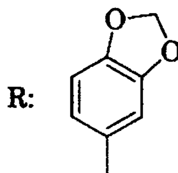
cis,trans-piperic acid



trans, cis-piperic acid

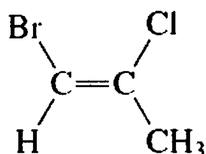


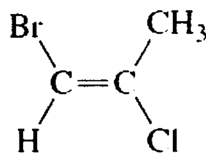
trans,trans–piperic acid

R: 

1.4.2 Gọi tên đồng phân hình học theo hệ danh pháp Z-E

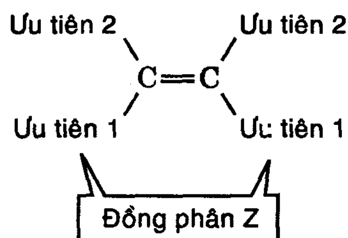
Cách gọi tên các đồng phân hình học theo danh pháp *cis-trans* trong nhiều trường hợp không thể sử dụng được. Ví dụ trong các hợp chất sau đây, không thể gọi là đồng phân *cis* hay đồng phân trans được, do cả hai nhóm thế trên nguyên tử carbon thứ nhất của liên kết đôi C=C khác với các nhóm thế trên nguyên tử carbon thứ hai:

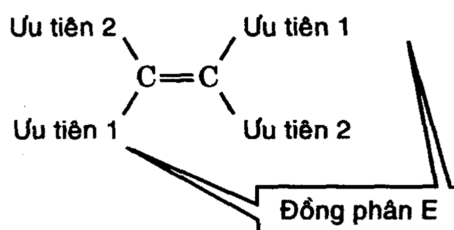




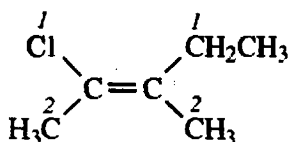
Đối với những hợp chất như vậy, hệ danh pháp *Z-E* được sử dụng thay cho hệ danh pháp *cis-trans* khi gọi tên các đồng phân hình học tương ứng. Cách gọi tên này ngày nay được sử dụng phổ biến hơn, do có thể áp dụng thống nhất cho tất cả các đồng phân hình học, kể cả những đồng phân đã được gọi tện theo hệ danh pháp *cis-trans* trước đây. Để gọi tên theo cách này, trước hết phải so sánh thứ tự ưu tiên của các cặp nhóm thế trên từng nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C

theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog đã trình bày ở trên. Nếu hai nhóm thế ưu tiên hơn được phân bố cùng phía so với liên kết đôi thì được gọi là đồng phân *Z*, hay còn gọi là có cấu hình *Z* (*Z* được viết tắt của *zusammen*, có nghĩa là 'cùng nhau' trong tiếng Đức). Ngược lại, nếu hai nhóm thế ưu tiên hơn được phân bố khác phía so với liên kết đôi thì được gọi là đồng phân *E*, hay còn gọi là có cấu hình *E* (*E* được viết tắt của *entgegen*, có nghĩa là 'đối diện nhau' trong tiếng Đức).

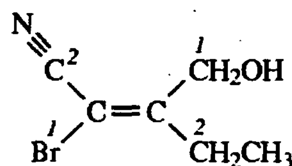




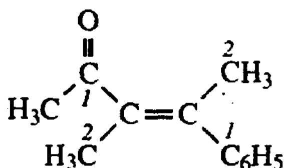
Ví dụ, các đồng phân dưới đây được gọi tên theo hệ danh pháp *Z-E,* trong đó chỉ số trên hai nhóm thế liên kết với mỗi nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C dùng để chỉ thứ tự ưu tiên của chúng theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog.



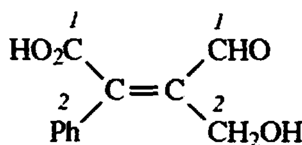
(Z)-2-chloro-3-methyl-2-pentene



(E)-2-bromo-3-hydroxymethyl-2-pentenenitrile



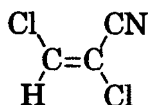
(E)-3-methyl-4-phenyl-3-penten-2-one



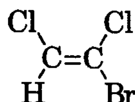
(Z)-3-hydroxymethyl-4-oxo-2-phenylbut-2-enoic acid

Cần lưu ý nếu có nhóm thế giống nhau ở hai nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C, có thể đồng thời gọi tên đồng phân theo cả hai hệ danh pháp *cis-trans* và *Z-E.* Trong đó, đồng phân *cis* không nhất thiết phải là đồng phân *Z*, cũng như đồng phân *trans* có thể không

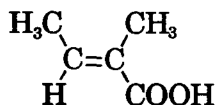
phải là đồng phân E. Không có nguyên tắc nào để từ tên gọi trong hệ danh pháp này mà có thể suy ra tên gọi trong hệ danh pháp kia.



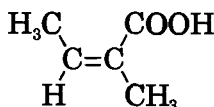
(E)-2,3-dichloroacrylonitrile hay trans-2,3-dichloroacrylonitrile



(E)-1-bromo-1,2-dichloroethylene hay cis-1-bromo-1,2-dichloroethylene

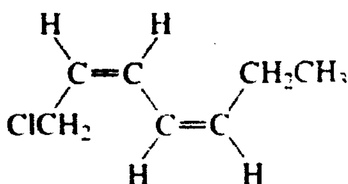


(E)-2-methylbut-2-enoic acid hay cis-2-methylbut-2-enoic acid

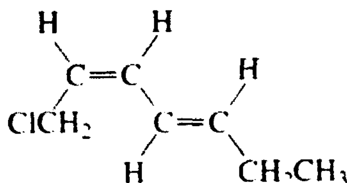


(Z)-2-methylbut-2-enoic acid hay trans-2-methylbut-2-enoic acid

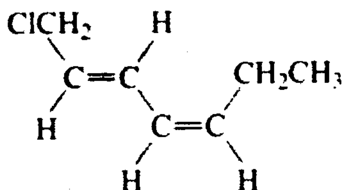
Đối với các hợp chất chứa nhiều liên kết đôi C=C trong phân tử, việc gọi tên cấu hình tại các liên kết đôi theo hệ danh pháp *Z-E* cũng được tiến hành tương tự như vậy. Ví dụ hợp chất 1-chloro-2,4-heptadiene có bốn đồng phân hình học được gọi tên theo hệ danh pháp *Z-E* như được trình bày dưới đây. Trong đó, một chỉ số chỉ vị trí của liên kết đôi được đặt trước *Z* hoặc *E* khi gọi tên. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, người ta có thể không cần sử dụng chỉ số này và phải hiểu ngầm là chúng đã được sắp xếp theo thứ tự từ nhỏ đến lớn.



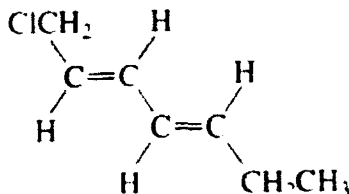
(2Z,4Z)-1-chloro-2,4-heptadiene



(2Z,4E)-1-chloro-2,4-heptadiene

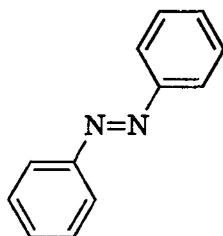


(2E,4Z)-1-chloro-2,4-heptadiene

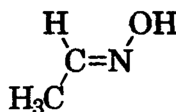


(2E,4E)-1-chloro-2,4-heptadiene

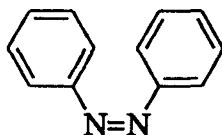
Hệ danh pháp *Z-E* còn được áp dụng để gọi tên các đồng phân chứa liên kết đôi C=N hoặc N=N. Trong đó, nguyên tử nitrogen chỉ liên kết với một nhóm thế và còn một đôi điện tử tự do nên người ta quy ước nhóm thế đó được ưu tiên hơn. Việc gọi tên các đồng phân là *Z* hay *E* trong trường hợp này cũng tương tự như đối với các hợp chất chứa liên kết đôi C=C nói trên.



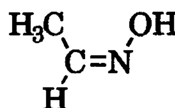
(E)-1,2-diphenyldiazene hay (E)-azobenzene



(E)-acetaldehyde oxime hay (E)-acetaldoxime



(Z)-1,2-diphenyldiazene hay (Z)-azobenzene



(Z)-acetaldehyde oxime hay (Z)-acetaldoxime

1.4.3 Sự khác nhau về tính chất hóa lý của đồng phân hình học

Thực nghiệm cho thấy mặc dù hai đồng phân hình học có cấu tạo hóa học giống nhau, nhưng hầu hết các tính chất hóa lý của chúng khác nhau. Ngày nay, các đồng phân hình học có thể được phân lập bằng các phương pháp sắc ký thích hợp, và được nhận danh thông qua các phương pháp phân tích phổ hiện đại như phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR, viết tắt của *Nuclear Magnetic Resonance*). Các phương pháp phân lập và xác định cấu trúc hiện đại cho phép phân lập và nhận danh được gần như tất cả các đồng phân hình học có mặt trong tự nhiên hoặc được tổng hợp ra. Tuy nhiên, các thông số hóa lý cổ điển như nhiệt độ nóng chảy, độ tan, chiết suất, tỷ trọng, moment lưỡng cực... vẫn còn có ý nghĩa nhất định.

Thông thường, nhiệt độ nóng chảy của đồng phân *trans* cao hơn đồng phân *cis* tương ứng. Nguyên nhân của điều này là do đồng phân *trans* có cấu trúc đối xứng hơn, ở trạng thái rắn sẽ có cấu trúc tinh thể bền vững hơn so với trường hợp đồng phân *cis* (Bảng 1.1). Thực nghiệm còn cho thấy nhiệt cháy của đồng phân *cis* thường cao hơn đồng phân *trans* tương ứng. Đối với các thông số như nhiệt độ sôi, chiết suất và tỷ trọng, sự liên hệ với cấu hình thường không có quy luật như trường hợp nhiệt độ nóng chảy. Trong một số trường hợp, đồng phân *cis* có nhiệt độ sôi cao hơn. Tuy nhiên trong một số trường hợp khác, đồng phân *trans* lại có nhiệt độ sôi cao hơn. Trong nhiều trường hợp, nếu một trong ba thông số này của một đồng phân nào đó lớn hơn so với đồng phân kia tương ứng thì hai thông số còn lại cũng sẽ lớn hơn (Bảng 1.2).

Bảng 1.1 *Nhiệt độ nóng chảy và nhiệt cháy của một số đồng phân hình học*

Hợp chất	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt cháy (Kcal/mol)
HOOC COOH H H	130	327
HOOC H H COOH	287	320
O OH O H_3C OH	91	482
O HO OH CH_3 O	202	478
O H_3C OH	15	486

Hợp chất	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt cháy (Kcal/mol)
O H_3C OH	72	478
HO O	68	1047
HO O	133	1040
	6	1769
	125	1759
NO_2	61	1723
$-NO_2$	157	1716

***Bảng 1.2** Nhiệt độ sôi, tỷ trọng và chiết suất của một số đồng phân hình học*

Hợp chất	Nhiệt độ sôi (°C) (760 mmHg)	Tỷ trọng (20 °C)	Chiết suất (20 °C)
Cl Cl C=C H H	60	1,2835	1,4486
Cl H C=C H Cl	48	1,2565	1,4454
C_2H_5OOC $COOC_2H_5$ C=C H H	223	1,0670	1.4415
C_2H_5OOC H C=C H $COOC_2H_5$	218	1,0520	1,4411
H_3C H C=C H CN	122	0,8239	1,4216
H_3C CN C=C H H	108	0,8244	1,4182
H_3C H C=C H Cl	37	0,9350	1,4054
H_3C Cl C=C H H	33	0,9350	1,4055

Moment lưỡng cực của hai đồng phân hình học tương ứng sẽ khác nhau hoàn toàn. Đối với các hợp chất alkene chứa hai nhóm thế giống nhau kiểu aHC=CHa, đồng phân *trans* sẽ có moment lưỡng cực bằng 0, trong khi đó đồng phân *cis* có moment lưỡng cực khác 0. Khi hai nhóm thế khác nhau, kiểu aHC=CHb, đồng phân trans sẽ có moment lưỡng cực khác 0 nhưng thường nhỏ hơn trường hợp đồng phân *cis* tương ứng nếu hai nhóm thế a và b có cùng tính chất điện tử.

Nếu a và b có tính chất điện tử khác nhau (nghĩa là một nhóm hút điện tử, và một nhóm đẩy điện tử - sẽ được trình bày chi tiết ở các chương tiếp theo) thì moment lưỡng cực của đồng phân *trans* thường lớn hơn so với đồng phân *cis* (Bảng 1.3). Với các nhóm thế phức tạp, sẽ gặp khó khăn trong việc dự đoán moment lưỡng cực của các đồng phân tương ứng.

Bảng 1.3 *Giá trị moment lưỡng cực của một số đồng phân hình học*

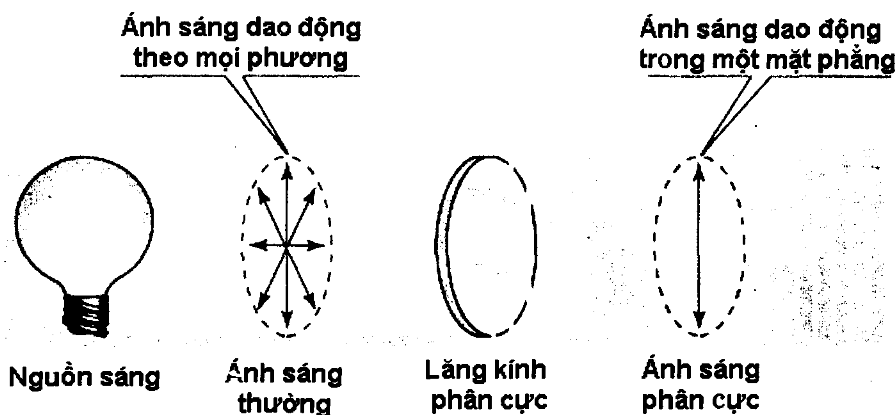
Cl H H Cl $\mu = 0$ D	Cl Cl H H $\mu = 1{,}89$D
H_3C H H Cl $\mu = 1{,}97$D	H_3C Cl H H $\mu = 1{,}64$D
O_2N H H NO_2 $\mu = 0{,}5$D	NO_2 O_2N H H $\mu = 7{,}38$D
O C_2H_5 O O C_2H_5 O $\mu = 2{,}38$D	C_2H_5 C_2H_5 O O O O $\mu = 2{,}54$D
HOH_2C H H CH_2OH $\mu = 2{,}45$D	HOH_2C CH_2OH H H $\mu = 2{,}48$D

1.5 ĐỒNG PHÂN QUANG HỌC

1.5.1 Khái niệm về các hợp chất quang hoạt

Theo thuyết điện từ của ánh sáng thì ánh sáng tự nhiên hay còn gọi là ánh sáng thường, sẽ bao gồm các sóng điện từ có độ dài sóng khác nhau và dao động theo tất cả các phương nằm trong mặt phẳng

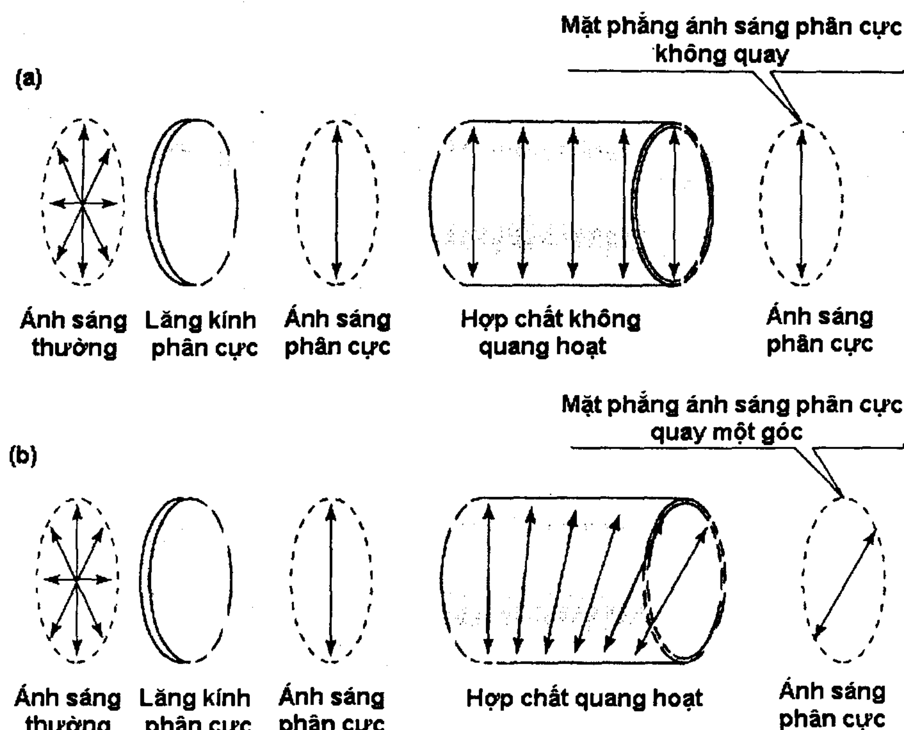
vuông góc với phương truyền. Ngược lại, ánh sáng phân cực phẳng (*plane-polarized light*), hay gọi đơn giản là ánh sáng phân cực, chỉ dao động theo một phương duy nhất nằm trong mặt phẳng vuông góc với phương truyền. Ánh sáng phân cực được hình thành khi cho ánh sáng thường chiếu qua một lăng kính phân cực (*polarizer*), thường là lăng kính Nicol (H.1.6). Khi cho ánh sáng thường chiếu vào hai lăng kính phân cực đặt vuông góc với nhau, ánh sáng sẽ không truyền qua được tổ hợp hai lăng kính này (H.1.7). Nhờ có lăng kính phân cực, có thể xác định được mặt phẳng chứa ánh sáng phân cực.



Hình 1.6 *Mô tả sự hình thành ánh sáng phân cực [18]*

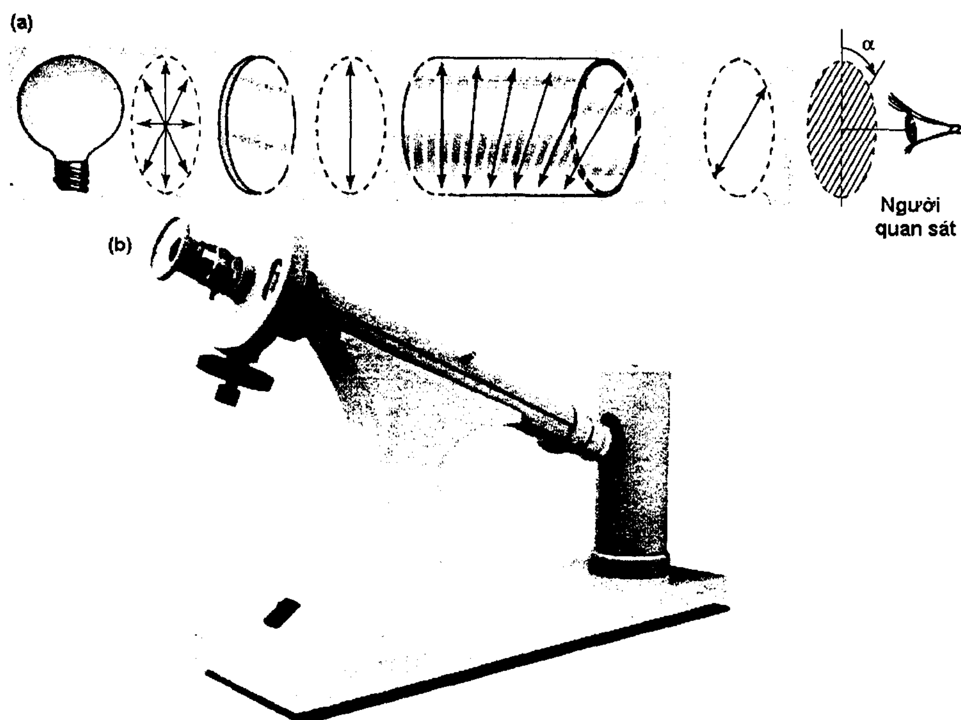


Hình 1.7 *Ánh sáng không thể truyền qua hai lăng kính phân cực đặt vuông góc với nhau [18]*



Hình 1.8 *Mô tả hiện tượng xảy ra khi cho ánh sáng phân cực đi qua hợp chất không quang hoạt (a) và hợp chất quang hoạt (b) [18]*

Có những hợp chất hữu cơ khi được đặt trên đường truyền của ánh sáng phân cực thì có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực sang bên phải hoặc bên trái một góc aï nào đó. Những hợp chất có khả năng này được gọi là chất hoạt động quang học hay còn gọi là chất quang hoạt (*optically active*). Ngược lại, những hợp chất không có khả năng này được gọi là chất không hoạt động quang học hay chất không quang hoạt (*optically inactive)* (H.1.8). Trong thực tế, để xác định góc quay của mặt phẳng ánh sáng phân cực, người ta sử dụng một dụng cụ đo gọi là phân cực kế (*polarimeter*). Phân cực kế gồm các bộ phận chủ yếu như: (i) Lăng kính Nicol thứ nhất dùng để tạo ra ánh sáng phân cực từ ánh sáng thường, (ii) lăng kính Nicol thứ hai quay được và có chia độ dùng để làm kính phân tích, (iii) các bộ phận hỗ trợ khác như bộ phận chứa mẫu, kính quan sát, nguồn sáng... Hai lăng kính Nicol được bố trí sao cho ánh sáng phân cực từ sau lăng kính thứ nhất có thể đi xuyên qua lăng kính thứ hai, từ đó đọc được góc quay cực do mẫu phân tích gây ra (H.1.9).



Hình 1.9 *Nguyên lý hoạt động (a) và hình dạng bên ngoài của một phân cực kế (b) [18]*

Khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực của một hợp chất quang hoạt được xác định bằng một đại lượng [α] gọi là độ quay cực riêng (*specific rotation*). Giá trị độ quay cực riêng phụ thuộc vào nhiệt độ và bước sóng của ánh sáng phân cực sử dụng, được xác định bằng công thức sau đây:

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\alpha}{l \times c}$$

trong đó: T - nhiệt độ của mẫu khi đo góc quay cực

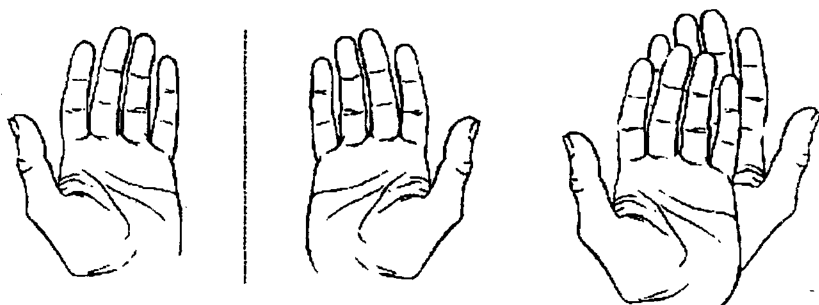
λ - bước sóng ánh sáng phân cực, trong thực tế thường sử dụng ánh sáng từ đèn hơi Na có bước sóng λ = 589,6 nm và thường được ký hiệu là D

α - góc quay quan sát được trên phân cực kế (°)

l - bề dày ống chứa mẫu mà ánh sáng phân cực đi qua (dm)

c - nồng độ dung dịch mẫu (g/ml).

1.5.2 Tính không trùng vật - ảnh trong gương và khái niệm đồng phân quang học

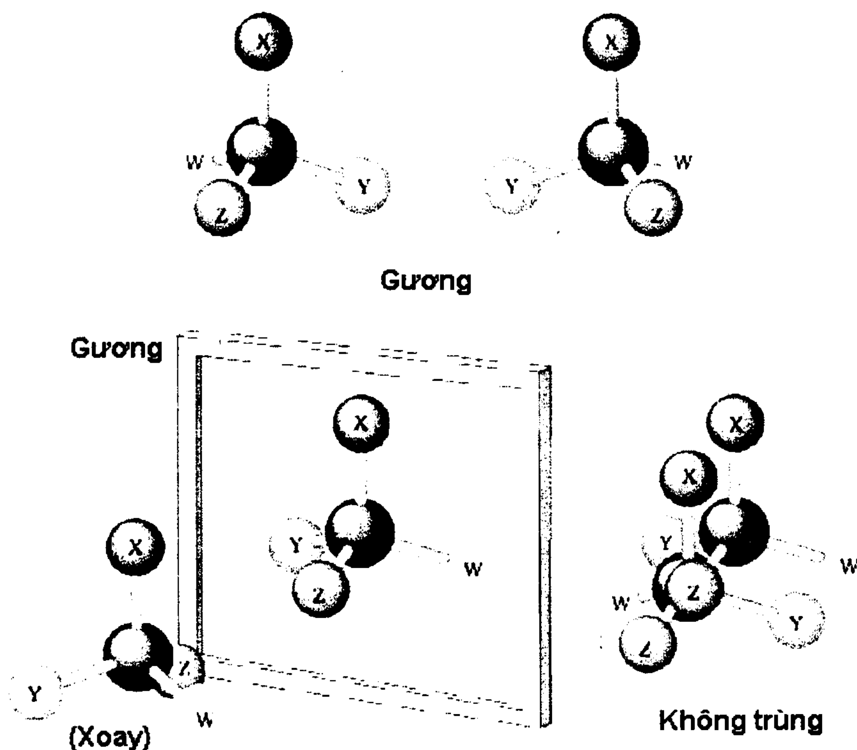


Hình 1.10 *Tính không trùng vật - ảnh trong gương của hai bàn tay [18]*

Để dễ hình dung, có thể hình dung bàn tay trái và bàn tay phải của một người bình thường là một ví dụ vĩ mô về tính chất vật và ảnh trong gương không trùng nhau (H.1.10). Đặt bàn tay trái trước gương, ảnh trong gương sẽ trùng với bàn tay phải. Rõ ràng bàn tay trái và bàn tay phải của một người không có khả năng chồng khít lên nhau, cho dù xoay hay tịnh tiến chúng theo mọi cách. Bàn tay và những vật tương tự được gọi là có ảnh trong gương không trùng với vật (*nonsuperimposable mirror image*), hay được gọi là tính không trùng vật - ảnh trong gương (*chirality*). Cần lưu ý đây là tính chất của toàn bộ cấu trúc vật dang xét. Một số tinh thể như thạch anh, $NaClO_3$... cũng có cấu trúc không trùng vật - ảnh trong gương. Tuy nhiên, khi các chất này ở trạng thái nóng chảy hay trong dung dịch, tính chất này biến mất.

Có những chất cho dù ở trạng thái tinh thể rắn, trạng thái lỏng trong dung dịch hay trong pha hơi thì phân tử của chúng vẫn có tính chất không trùng vật - ảnh trong gương. *Các phân tử có tính chất không trùng vật - ảnh trong gương thì sẽ có tính quang hoạt.* Kết quả của nhiều nghiên cứu đã cho thấy các phân tử mà cấu trúc thật trong không gian không có tâm đối xứng hình học và không có mặt phẳng đối xứng hình học thì sẽ có tính chất không trùng vật - ảnh trong gương. Trong lĩnh vực Hóa hữu cơ, yếu tố thường gặp nhất gây ra tính chất không trùng vật - ảnh trong gương là nguyên tử carbon bất đối xứng (*asymmetric carbon*). Ngoài ra, còn một số yếu tố khác sẽ được

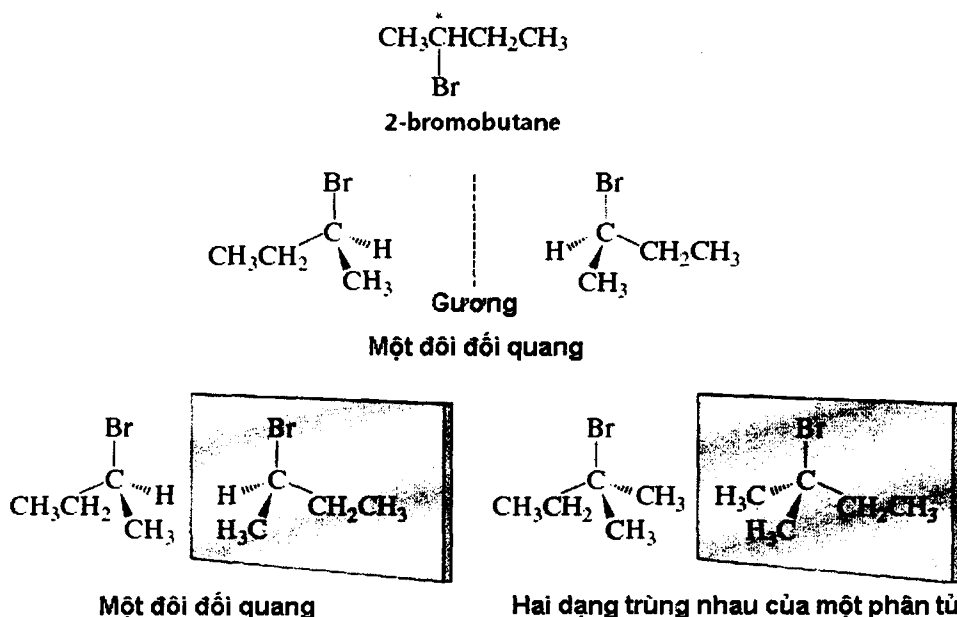
giới thiệu ở các phần tiếp theo. Theo định nghĩa, nguyên tử carbon bất đối xứng là *nguyên tử carbon liên kết với bốn nhóm thế hoàn toàn khác nhau,* thường được ký hiệu là C*. Dĩ nhiên phân tử chứa một nguyên tử C* sẽ có tính chất không trùng vật - ảnh trong gương và có tính quang hoạt (H.1.11).



Hình 1.11 *Mô tả phân tử chứa một nguyên tử C* với bốn nhóm thế khác nhau có tính chất không trùng vật - ảnh trong gương cho dù xoay theo mọi cách*

Khi trong phân tử có chứa một nguyên tử carbon bất đối xứng, phân tử đó có thể tồn tại ở hai dạng cấu trúc không gian đối xứng với nhau qua mặt phẳng gương, tương tự như vật và ảnh trong gương của nó. Cả hai cấu trúc không gian này có tính quang hoạt, tuy nhiên một dạng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực qua bên phải, một dạng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực qua bên trái một góc với cùng độ lớn. Hai dạng cấu trúc không gian này có tính chất vật lý và tính chất hóa học giống nhau, chỉ khác nhau về khả năng làm quay mặt

phẳng ánh sáng phân cực và khác nhau về hoạt tính sinh học (*biological activity*). Chúng được gọi là hai đồng phân quang học của nhau (*optical isomer*). Trong trường hợp này, hai đồng phân quang học tương tự như vật và ảnh trong gương, còn được gọi là một đôi đối quang (*enantiomer*).



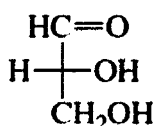
Hình 1.12 *Mô tả 2-bromobutane có hai đồng phân quang học là một đôi* đối quang và 2-bromo-2-methylbutane không có đồng phân quang học

Ví dụ 2-bromobutane có hai đồng phân quang học là đôi đối quang do có một nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử, có tính chất vật và ảnh trong gương không trùng nhau, và đó là hai chất riêng biệt. Trong khi đó, 2-bromo-2-methylbutane không có đồng phân quang học do không chứa nguyên tử carbon bất đối xứng, có tính chất vật và ảnh trong gương trùng nhau, nghĩa là hai dạng cấu trúc không gian của 2-bromo-2-methylbutane thật ra chỉ là một chất (H.1.12). Hiện nay, các đồng phân quang học của nhiều hợp chất hữu cơ khác nhau đã được phân lập từ tự nhiên hoặc được tổng hợp ra. Những vấn đề liên quan đến các đồng phân quang học chứa nhiều nguyên tử carbon bất đối xứng và đồng phân quang học không phải là đôi đối quang (*diastereomer*) sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo.

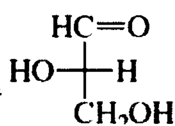
1.5.3 Gọi tên các đồng phân quang học

1- Hệ danh pháp D-L

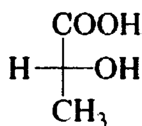
Hệ danh pháp *D-L* được sử dụng để gọi tên các đồng phân quang học so với một chất chuẩn, còn gọi là xác định *cấu hình tương đối* của các đồng phân. *D* là viết tắt của *Dextrorotatory* nghĩa là quay sang phải, *L* là viết tắt của *Laevorotatory* nghĩa là quay sang trái. Chất chuẩn được nhà hóa học Fischer sử dụng là hai đồng phân quang học của glyceraldehyde (hay còn gọi là 2,3-dihydroxypropanal): (i) Dạng quay phải ký hiệu là *D*-(+)-glyceraldehyde, và (ii) dạng quay trái ký hiệu là *L-(-)*-glyceraldehyde. Mặc dù cách gọi tên này ban đầu là do Fischer cứng nhắc đặt ra, tuy nhiên sau này kết quả nghiên cứu đã cho thấy cách gọi tên này rất phù hợp với thực nghiệm. Muốn sử dụng hệ danh pháp *D-L*, phải sử dụng công thức chiếu Fischer.



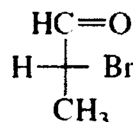
D-glyceraldehyde



L-glyceraldehyde



D-lactic acid

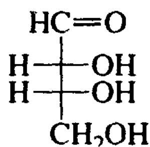


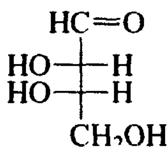
D-2-bromopropanal

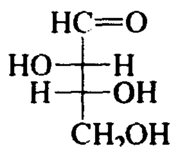
Theo cách gọi tên này, những đồng phân có cấu trúc tương tự như *D-(+)*-glyceraldehyde với nguyên tử dị tố (oxygen, nitrogen ...) nằm bên phải công thức chiếu Fischer sẽ có cấu hình tương đối là *D*. Ngược lại, những đồng phân có cấu trúc tương tự như *L*-(-)-glyceraldehyde với nguyên tử dị tố nằm bên trái công thức chiếu Fischer sẽ có cấu hình tương đối là *L*. Cần lưu ý không có bất kỳ sự liên hệ nào giữa cấu hình *D* và *L* với dấu của độ quay cực riêng có được từ thực nghiệm mà thường được ký hiệu là *d (+)* và *l (-)*. Rõ ràng hệ danh pháp này không thể áp dụng cho những hợp chất có cấu trúc phức tạp hơn và không có gì liên quan đến glyceraldehyde. Từ năm 1951, ba nhà hóa học Cahn, Ingold và Prelog đã đưa ra cách gọi tên các đồng phân quang học theo hệ danh pháp *R-S* có tính chất tổng quát hơn và được sử dụng rộng rãi cho đến ngày nay. Vấn đề này sẽ được trình bày chi tiết ở phần tiếp theo.

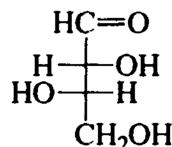
Tuy nhiên, hiện tại hệ danh pháp *D-L* vẫn còn được sử dụng phổ biến riêng cho các hợp chất thuộc họ đường và amino acid. Việc gọi tên cấu hình tương đối của các hợp chất này được quy định như sau:

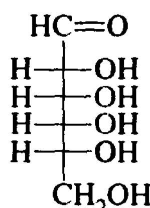
• Đối với các hợp chất họ đường, nguyên tử carbon bất đối xứng sử dụng để so sánh với cấu hình của glyceraldehyde là nguyên tử carbon bất đối xứng chứa nhóm –OH có số thứ tự lớn nhất. Như vậy, cấu hình đường với nhóm –OH liên kết với carbon bất đối xứng có số thứ tự lớn nhất nằm bên phải công thức chiếu Fischer sẽ có cấu hình *D*, và nếu nhóm –OH này nằm bên trái công thức chiếu Fischer thì đường sẽ có cấu hình *L*.

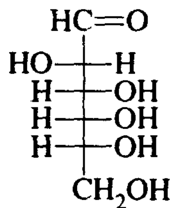

D-erythrose

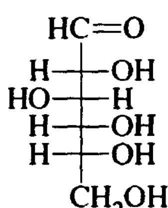

L-erythrose

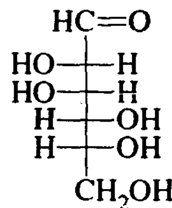

D-threose

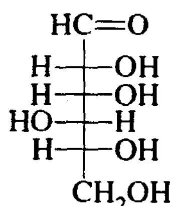

L-threose

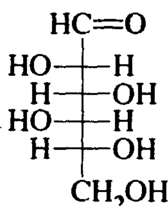

D-allose

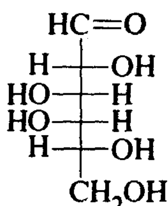

D-altrose

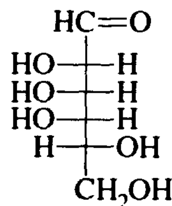

D-glucose


D-mannose

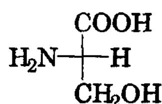

D-gulose

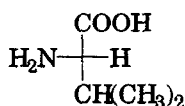

D-idose

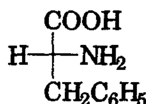

D-galactose

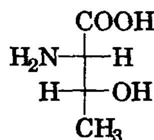

D-talose

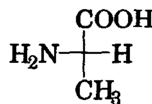
• Đối với các hợp chất amino acid, nguyên tử carbon bất đối xứng chứa nhóm $-NH_2$ có số thứ tự nhỏ nhất được sử dụng để gọi tên cấu hình tương đối khi so sánh với cấu hình của glyceraldehyde.


L-serine


L-valine


D-phenylalanine

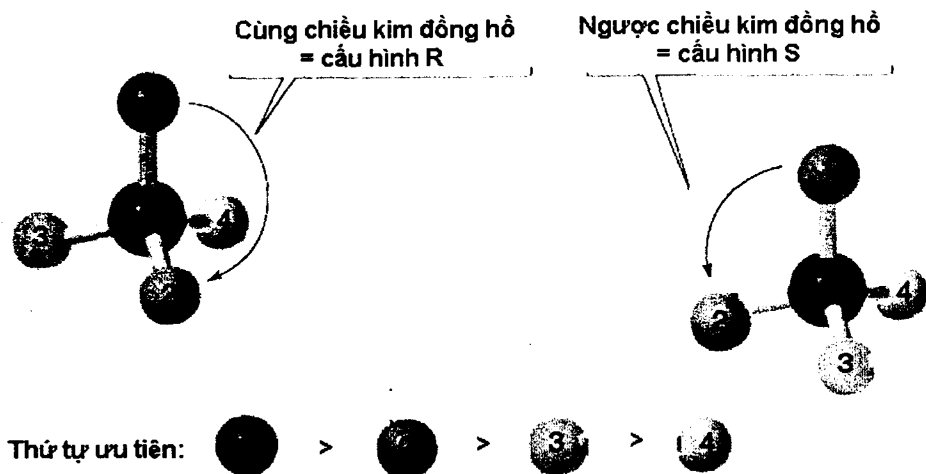

L-threonine


L-alanine

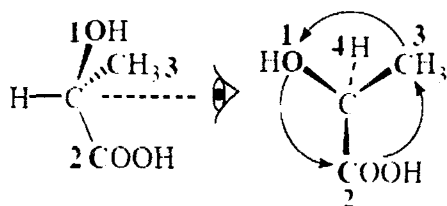
2- Hệ danh pháp R-S

Như đã trình bày, hệ danh pháp *D-L* chỉ được sử dụng cho một số trường hợp, và trong rất nhiều trường hợp không thể sử dụng hệ danh pháp này để gọi tên các đồng phân quang học. Ngày nay, hệ danh pháp *R-S* do ba nhà hóa học Cahn, Ingold và Prelog đề nghị đã được sử dụng rộng rãi cho tất cả các trường hợp. *R* là viết tắt của *Rectus* có nghĩa là bên phải trong tiếng Latin, *S* là viết tắt của *Sinister* nghĩa là bên trái trong tiếng Latin. Hệ danh pháp *R-S* cho phép gọi tên *cấu hình tuyệt đối* của các đồng phân quang học, tức là cấu hình thực sự của phân tử trong không gian mà không phải so sánh với một cấu hình nào khác. Cần lưu ý không có bất kỳ sự liên hệ nào giữa dấu hình *R* và *S* với dấu của độ quay cực riêng có được từ thực nghiệm mà thường được ký hiệu là *d* (+) và *l* (-). Có thể gọi tên cấu hình tuyệt đối của một đồng phân quang học bất kỳ dựa trên công thức phối cảnh hoặc công thức chiếu Fischer. Phần này trình bày cách gọi tên cấu hình tuyệt đối của các đồng phân quang học chỉ chứa một nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử. Cấu hình tuyệt đối của các đồng phân quang học chứa nhiều nguyên tử carbon bất đối xứng sẽ được lần lượt trình bày ở các phần tiếp theo.

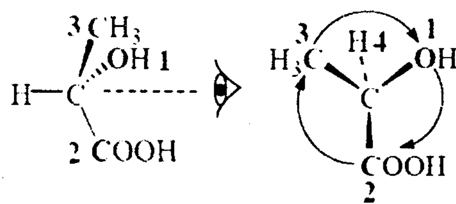
• ***Đối với đồng phân được biểu diễn bằng công thức phối cảnh***



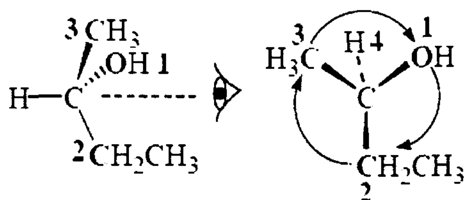
Hình 1.13 *Mô tả cách gọi tên cấu hình đồng phân quang học theo hệ danh pháp R-S dựa trên công thức phối cảnh*



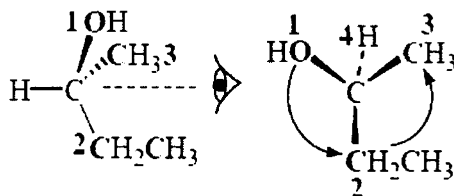
S-lactic acid



R-Lactic acid

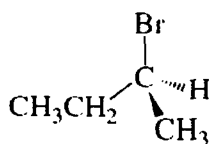


(R)-2-Butanol

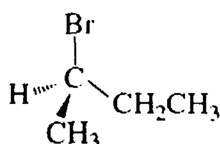


(S)-2-Butanol

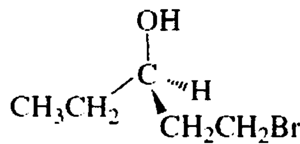
Để gọi tên cấu hình tuyệt đối của đồng phân quang học dựa trên công thức phối cảnh, trước hết phải xác định thứ tự ưu tiên của các nhóm thế theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog. Xoay toàn bộ công thức phối cảnh trong không gian, hoặc thay đổi vị trí đặt mắt quan sát trong không gian, sao cho nhóm thế ít ưu tiên nhất ở xa người quan sát nhất. Nếu chiều đi từ nhóm thế ưu tiên nhất đến nhóm thế ưu tiên thứ hai là cùng chiều kim đồng hồ, đồng phân có cấu hình tuyệt đối là *R*. Ngược lại, nếu chiều đi từ nhóm thế ưu tiên nhất đến nhóm thế ưu tiên thứ hai là ngược chiều kim đồng hồ, đồng phân có cấu hình tuyệt đối là *S*. Trường hợp nhóm thế ít ưu tiên nhất ở gần mắt người quan sát, để đơn giản, không cần phải xoay công thức phối cảnh trong không gian để đưa nhóm thế này ra xa người quan sát. Trong trường hợp này, cách xác định cấu hình tuyệt đối sẽ ngược lại với trường hợp nói trên.



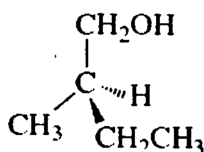
(S)-2-bromobutane

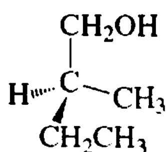


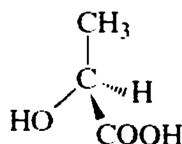
(R)-2-bromobutane

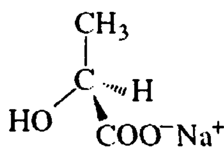


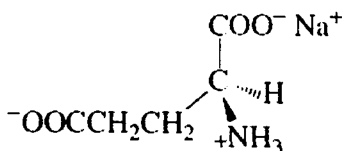
(R)-1-bromo-3-pentanol

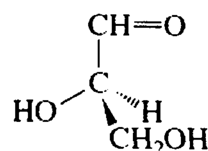

(R)-2-methyl-1-butanol


(S)-2-methyl-1-butanol


(S)-lactic acid

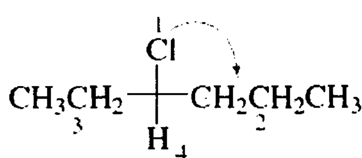

(S)-sodium lactate

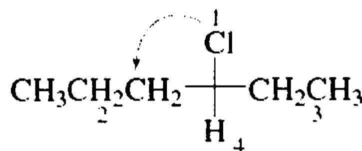

(S)-monosodium glutamate

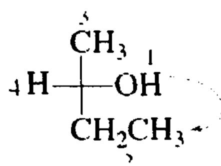

(R)-glyceraldehyde

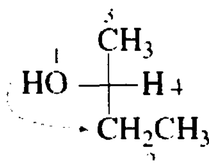
• ***Đối với đồng phân được biểu diễn bằng công thức chiếu Fischer:***

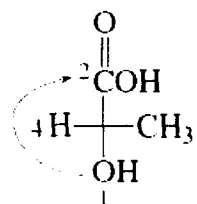
Để gọi tên cấu hình tuyệt đối của các đồng phân quang học dựa trên công thức chiếu Fischer, trước hết cũng phải xác định thứ tự ưu tiên của các nhóm thế theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog. Trường hợp nhóm thế ít ưu tiên nhất ở trên *đường thẳng đứng* (nằm trên hoặc nằm dưới trong công thức chiếu Fischer), nếu chiều đi từ nhóm thế ưu tiên nhất đến nhóm thế ưu tiên thứ hai là cùng chiều kim đồng hồ, đồng phân có cấu hình tuyệt đối là *R*. Ngược lại, nếu chiều đi từ nhóm thế ưu tiên nhất đến nhóm thế ưu tiên thứ hai là ngược chiều kim đồng hồ, đồng phân có cấu hình tuyệt đối là *S*. Trong trường hợp nhóm thế ít ưu tiên nhất ở trên *đường nằm ngang* (bên trái hay bên phải trong công thức chiếu Fischer), cách xác định cấu hình tuyệt đối sẽ ngược lại với trường hợp nói trên.

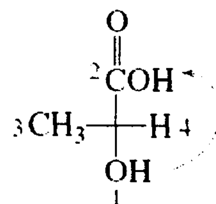

(R)-3-chlorohexane


(S)-3-chlorohexane


(S)-2-butanol

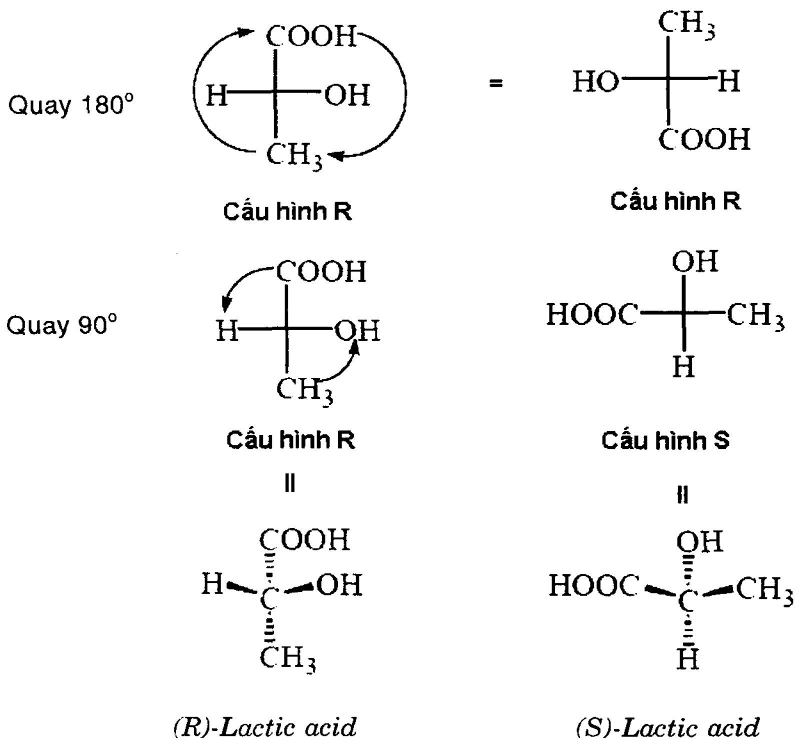

(R)-2-butanol


(S)-lactic acid

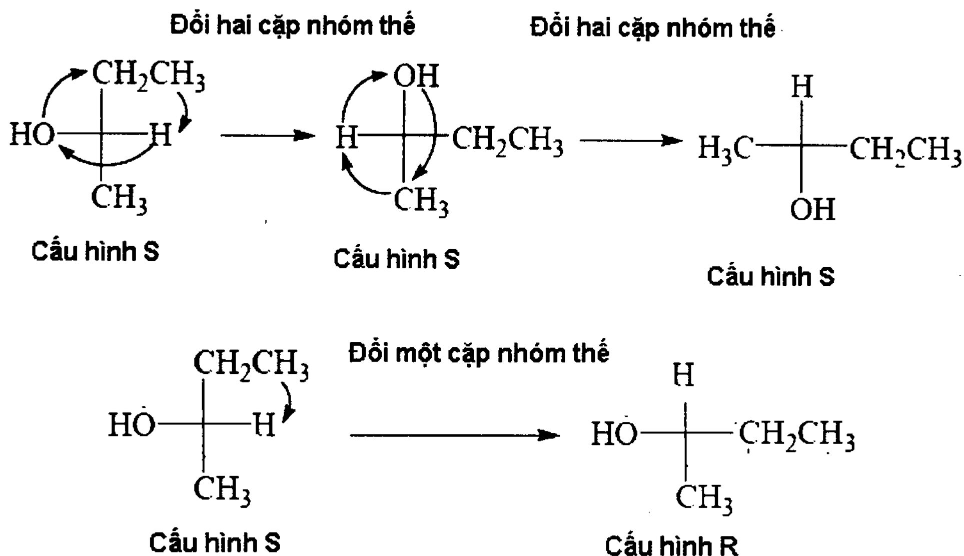

(R)-lactic acid

Công thức phối cảnh và công thức chiếu Newman vẫn biểu diễn cấu trúc thực sự của đồng phân trong không gian ba chiều. Vì vậy, có thể xoay toàn bộ công thức phối cảnh hay công thức chiếu Newman trong không gian mà cấu hình tuyệt đối của đồng phân không thay đổi. Ngược lại, theo quy ước, công thức chiếu Fischer không biểu diễn cấu trúc thật sự của đồng phân trong không gian ba chiều. Do đó không được phép tùy tiện xoay công thức chiếu Fischer như các trường hợp khác. Nếu không theo đúng quy ước, sẽ dễ dàng làm thay đổi cấu hình thực sự của đồng phân. Có một số quy ước phải tuân theo khi muốn xoay công thức chiếu Fischer như sau đây:

- Công thức chiếu Fischer chỉ được phép quay trong mặt phẳng tờ giấy một góc 180° mà cấu hình của đồng phân tương ứng không thay đổi. Khi quay công thức trong mặt phẳng tờ giấy một góc 90° hay 270°, hoặc đưa công thức ra khỏi mặt phẳng tờ giấy, sẽ làm thay đổi cấu hình của đồng phân tương ứng. Nghĩa là cấu hình *R* sẽ bị biến thành cấu hình *S* và ngược lại trong trường hợp này.

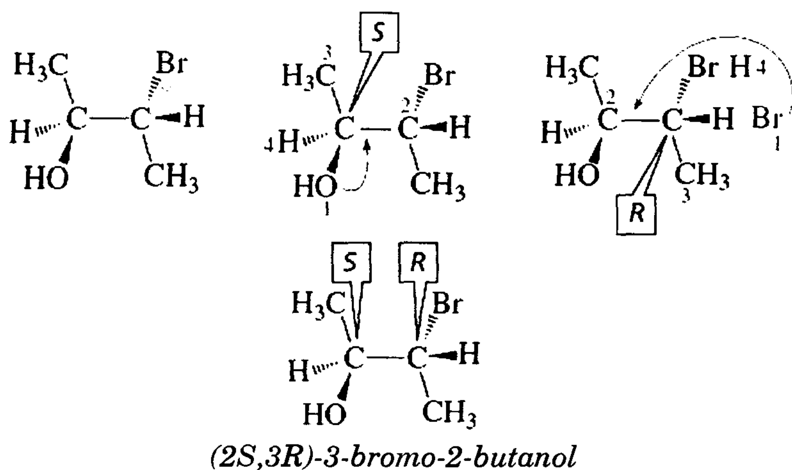


- Trong công thức chiếu Fischer, nếu đổi chỗ hai nhóm thế bất kỳ liên kết với trực tiếp với một nguyên tử carbon bất đối xứng, cấu hình tuyệt đối tại nguyên tử carbon bất đối xứng đó sẽ thay đổi từ *R* thành *S* và ngược lại. Nếu đổi chỗ hai cặp nhóm thế bất kỳ cho nhau thì cấu hình sẽ không thay đổi.



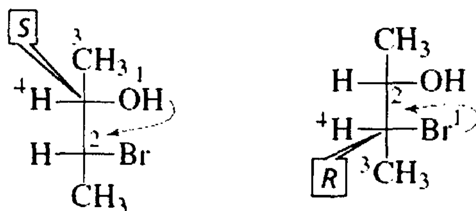
1.5.4 Các đồng phân quang học chứa nhiều hơn một nguyên tử carbon bất đối xứng

Trong thực tế có rất nhiều hợp chất hữu cơ chứa hai hay nhiều hơn hai nguyên tử carbon bất đối xứng, và từ đó có nhiều đồng phân quang học khác nhau. Thông thường, một hợp chất có n nguyên tử carbon bất đối xứng sẽ có tối đa 2^n đồng phần quang học. Trong trường hợp có các nhóm thế tương đương liên kết với chúng, số lượng đồng phân quang học sẽ giảm xuống (trường hợp đồng phân *meso*, sẽ trình bày ở phần tiếp theo). Số lượng đồng phân quang học dự đoán được từ cấu trúc lý thuyết cũng đã được kiểm chứng bằng thực nghiệm trong rất nhiều trường hợp. Cách gọi tên cấu hình tuyệt đối tại các nguyên tử carbon bất đối xứng trong trường hợp này cũng tương tự như trường hợp một nguyên tử carbon bất đối xứng. Lần lượt xác định cấu hình tại các nguyên tử carbon bất đối xứng tương ứng, thêm chỉ số thứ tự vào trước *R* hay *S* để chỉ rõ nguyên tử carbon bất đối xứng đang xét.



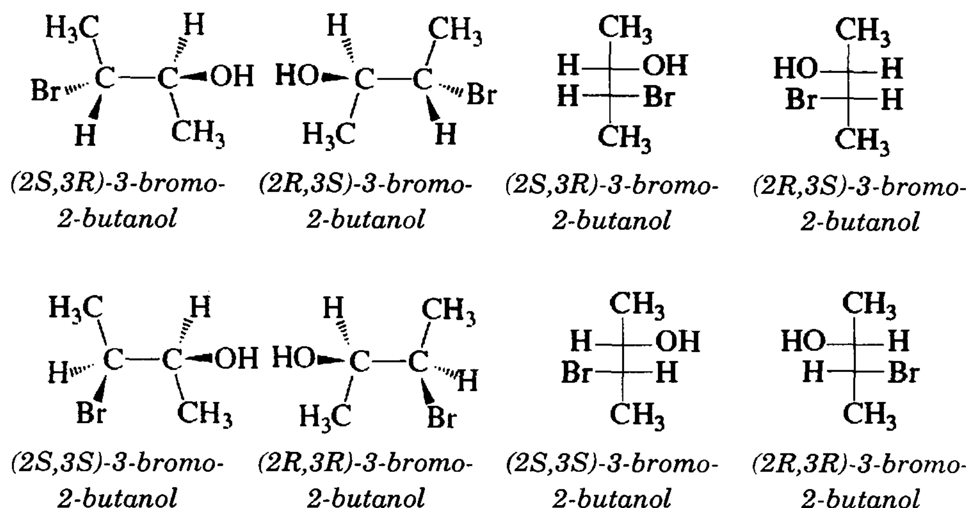
(2S,3R)-3-bromo-2-butanol

Ví dụ xét trường hợp các đồng phân quang học của một đồng phân của 3-bromo-2-butanol như trong hình vẽ, có hai nguyên tử carbon bất đối xứng tại C2 và C3. Tại nguyên tử C2, nhóm thế ưu tiên nhất là –OH, nhóm thế ưu tiên thứ hai là $-CHBrCH_3$, nhóm thế ưu tiên thứ ba là $-CH_3$ và nhóm thế ít ưu tiên nhất là –H. Đặt mắt quan sát để nhóm thế –H ở xa nhất, đi từ nhóm –OH đến $-CHBrCH_3$ sẽ ngược chiều kim đồng hồ nên nguyên tử C2 có cấu hình *S*. Tương tự như vậy, lần lượt xét các nhóm thế xung quanh nguyên tử carbon C3 và xác định được nguyên tử này có cấu hình ***R***. Đồng phân này sẽ được gọi tên là (2*S*,3*R*)-3-bromo-2-butanol. Đối với đồng phân biểu diễn bằng công thức chiếu Fischer, cũng lần lượt xét cấu hình tại từng nguyên tử carbon bất đối xứng như trên và gọi tên cấu hình tuyệt đối tại các nguyên tử carbon bất đối xứng theo những nguyên tắc đã trình bày.

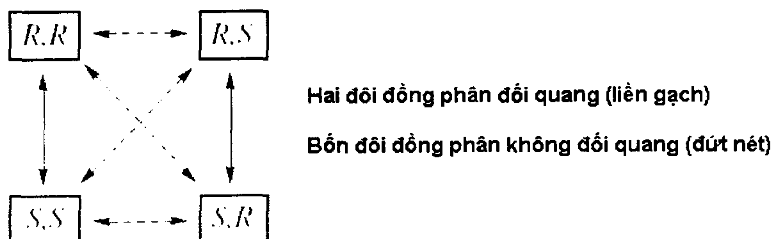


(2S,3R)-3-bromo-2-butanol

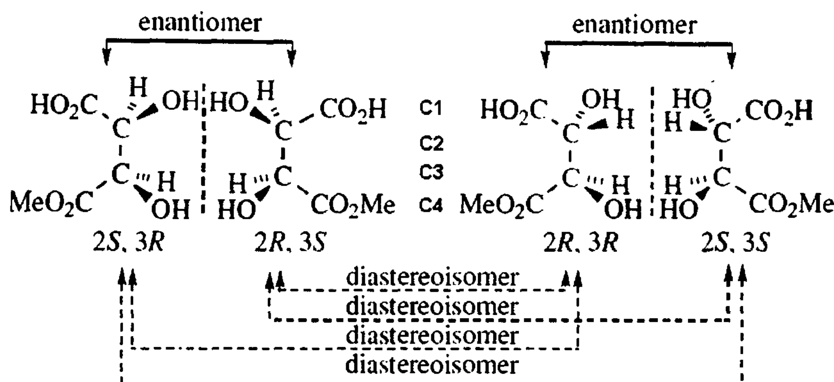
Xét tất cả các khả năng có thể có, sẽ được bốn đồng phân quang học từ phân tử 3-bromo-2-butanol. Đây là lần lượt hai đôi đối quang và có thể được biểu diễn bằng công thức phối cảnh hay công thức chiếu Fischer như sau:



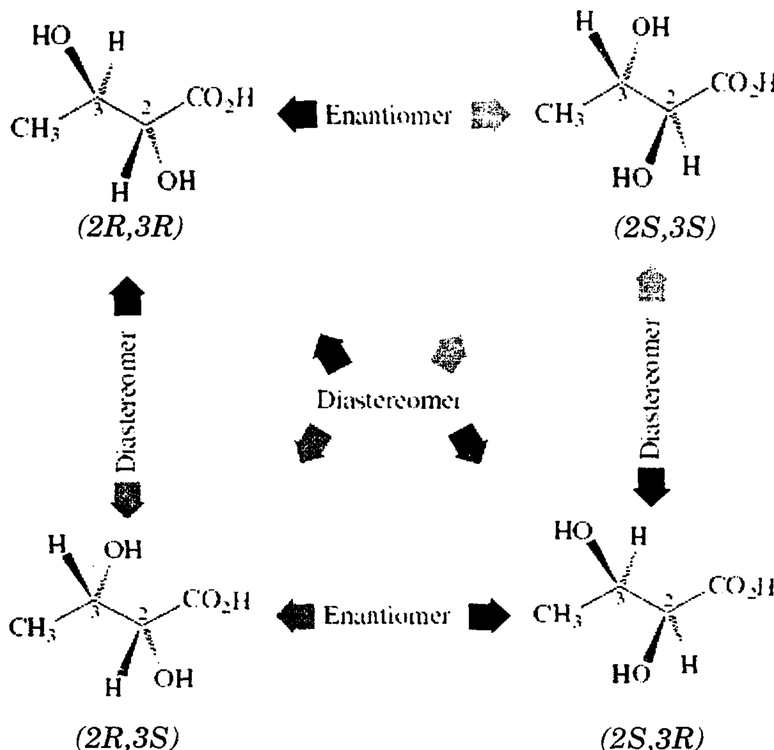
Bốn đồng phân quang học của các phân tử chứa hai nguyên tử carbon bất đối xứng không tương đương với nhau sẽ lần lượt có cấu hình tuyệt đối là *R-R*, *R-S*, *S-R* và *S-S*. Trong đó, có lần lượt hai cặp là hai đôi đối quang (*enantiomer*) là *R-R*, *S-S* và *R-S*, *S-R*. Mối tương quan giữa các cặp đồng phân còn lại (bốn cặp) được gọi là các đôi đồng phân quang học không đối quang (*diastereomer*). Trong trường hợp hai nguyên tử carbon bất đối xứng tương đương với nhau, hai đồng phân *R-S* và *S-R* thường trùng nhau, nghĩa là thực chất đây chỉ là một chất duy nhất (đồng phân *meso)*. Vấn đề này sẽ được trình bày chi tiết ở phần tiếp theo.



Ví dụ dẫn xuất methylester của 2,3-dihydroxysuccinic acid sau đây có hai nguyên tử carbon bất đối xứng không tương đương và do đó có bốn đồng phân quang học, trong đó có hai đôi đối quang là các đôi đồng phân lần lượt là 2*S*-3*R* và 2*R*-3*S*, 2*R*-3*R* và 2*S*-3*S*. Trong bốn đồng phân quang học này, sẽ có bốn đôi đồng phân quang học không đối quang là 2*S*-3*R* và 2*S*-3*S*, 2*S*-3*R* và 2*R-3R, 2R-3S* và *2R-3R, 2R-3S* và *2S-3S:*

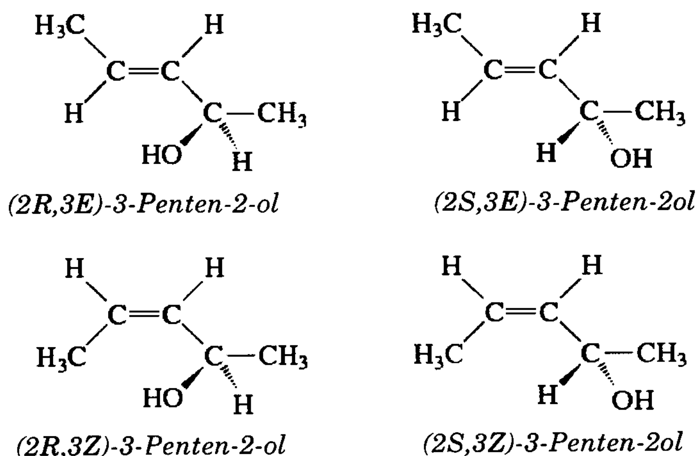


Tương tự như vậy, trường hợp 2,3-dihydroxybutanoic acid cũng có hai nguyên tử carbon bất đối xứng không tương đương và từ đó sẽ có bốn đồng phân quang học. Trong đó có hai đôi đối quang là các đôi đồng phân lần lượt là 2*S*-3*R* và 2*R*-3*S*, 2*R*-3*R* và 2*S*-3*S*. Các cặp đồng phân còn lại đều là đồng phân quang học không đối quang của nhau.



Trong trường hợp phân tử chứa đồng thời một nguyên tử carbon bất đối xứng và một liên kết đôi C=C có khả năng hình thành đồng phân hình học xung quanh liên kết đôi này (nghĩa là có hai trung tâm

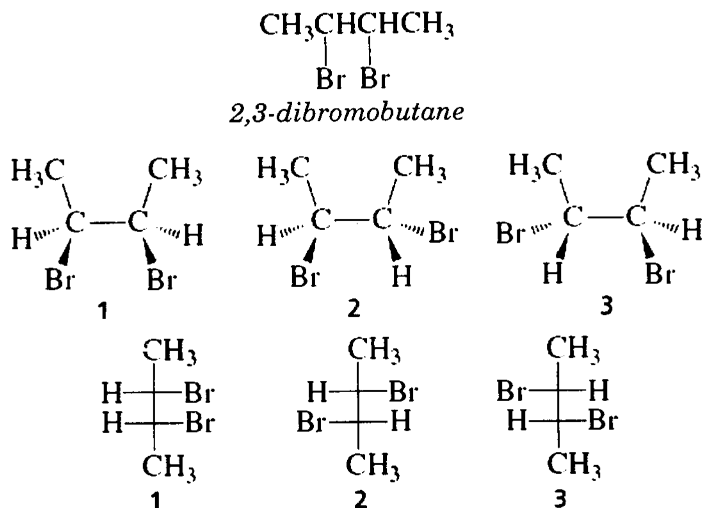
lập thể trong phân tử), tổng số đồng phân lập thể tối đa có được cũng là 2^n. Như vậy quy tắc tổng số đồng phân lập thể tối đa áp dụng cho tất cả các đồng phân lập thể chứ không chỉ riêng cho đồng phân quang học, trong đó n là số lượng trung tâm lập thể, tính cả các nguyên tử carbon bất đối xứng và các trung tâm gây ra đồng phân hình học. Ví dụ xét phân tử 3-penten-2-ol chứa một nguyên tử carbon bất đối xứng tại C2 và một liên kết đôi C=C. Bản thân nguyên tử C2 có cấu hình tuyệt đối hoặc là *R* hoặc là *S*, trong khi đó liên kết đôi C=C có đồng phân hình học hoặc là *E* hoặc là *Z*. Tổ hợp của hai thành phần này sẽ hình thành bốn đồng phân lập thể có cấu hình là 2*R*-3*E*, *2S-3E, 2R-3Z,* và *2S-3Z.*



(2R,3E)-3-Penten-2-ol *(2S,3E)-3-Penten-2ol*

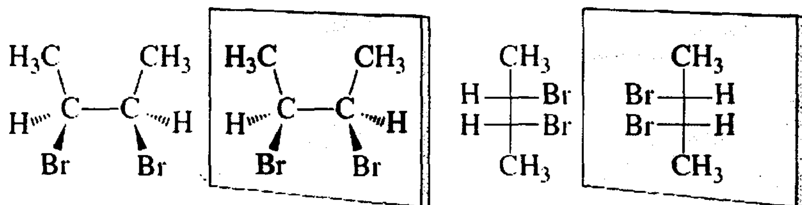
(2R,3Z)-3-Penten-2-ol *(2S,3Z)-3-Penten-2ol*

1.5.5 Các đồng phân meso



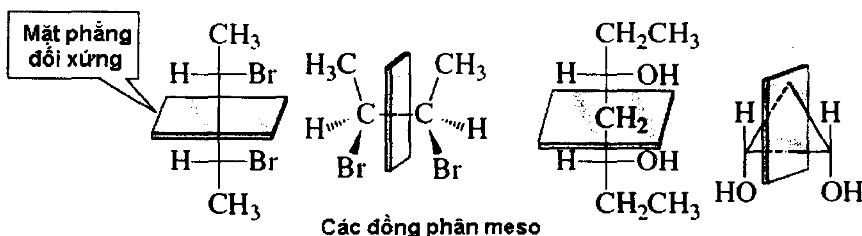
2,3-dibromobutane

Trong các ví dụ về đồng phân quang học của các hợp chất chứa hai nguyên tử carbon bất đối xứng đã trình bày, tổng số đồng phân quang học là bốn. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, mặc dù phân tử có hai nguyên tử carbon bất đối xứng nhưng chỉ có tổng cộng ba đồng phân quang học. Ví dụ xét trường hợp các đồng phân của phân tử 2,3-dibromobutane chứa hai nguyên tử carbon bất đối xứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy 2,3-dibromobutane chỉ có ba đồng phân lập thể, trong đó có một đồng phân không có tính chất quang hoạt (*optically inactive*) mặc dù có chứa nguyên tử carbon bất đối xứng (đồng phân 1). Đồng phân này có ảnh trong gương trùng với nó, có tên gọi là đồng phân *meso* (*Mesos* có nghĩa là ở giữa trong tiếng Hy Lạp). Có thể dễ nhận ra điều này khi vẽ công thức phối cảnh ở dạng che khuất (hai nguyên tử Br che khuất nhau) hay sử dụng công thức chiếu Fischer (hai nguyên tử Br ở cùng phía).



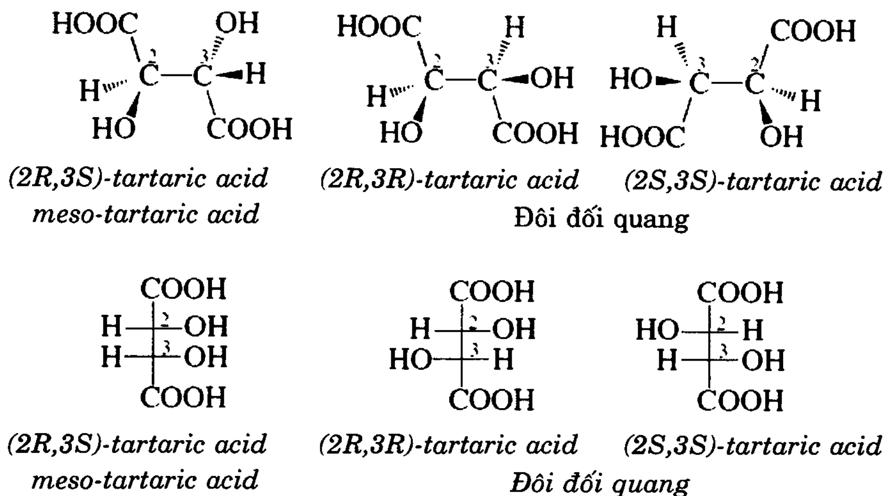
Ảnh trong gương trùng với vật　　Ảnh trong gương trùng với vật

Thông thường, nếu trong phân tử phải có mặt phẳng đối xứng, đồng phân sẽ không có tính chất quang hoạt cho dù trong phân tử có chứa các nguyên tử carbon bất đối xứng. Mặt phẳng đối xứng tưởng tượng này cắt đôi phân tử thành hai phần đối xứng với nhau, tương tự như vật và ảnh trong gương. Đây là dấu hiệu nhận biết sự có mặt của đồng phân *meso*. Cũng có thể giả sử rằng nửa trên của phân tử có chứa một nguyên tử carbon bất đối xứng, riêng phần này có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực một góc nào đó. Phần còn lại của phân tử rõ ràng sẽ làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực một góc như vậy nhưng có chiều ngược lại. Kết quả, toàn bộ phân tử không làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực và do đó không có tính quang hoạt.



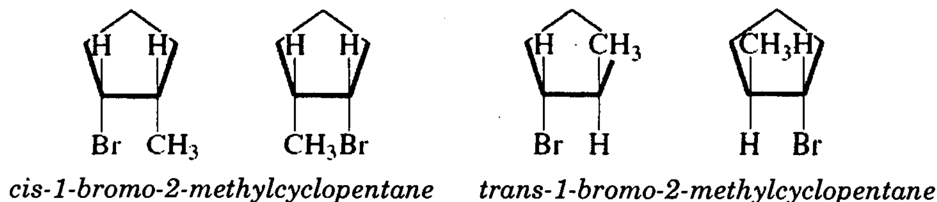
Các đồng phân meso

Ví dụ tartaric acid có hai nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử nhưng chỉ có ba đồng phân quang học, trong đó gồm một đôi đối quang có cấu hình 2*R*-3*R* và 2*S*-3*S*, và một đồng phân *meso* có cấu hình là 2*R*-3*S*.



1.5.6 Đồng phân lập thể của các hợp chất vòng

Đồng phân lập thể của các hợp chất có vòng có thể có cả đồng phân hình học và đồng phân quang học, tùy từng trường hợp cụ thể. Trong những trường hợp này, nếu biết công thức phối cảnh hay hình dung được sự bố trí các nhóm thế của phân tử thật sự trong không gian, sẽ dễ dàng xác định được các đồng phân lập thể này. Ví dụ xét trường hợp phân tử 1-bromo-2-methylcyclopentane, trong phân tử có hai nguyên tử carbon bất đối xứng và có bốn đồng phân lập thể. Các nhóm thế trong vòng có thể có cấu hình cis và cấu hình trans. Trong đó, đồng phân có cấu hình cis tồn tại dưới dạng một đôi đối quang, và đồng phân có cấu hình *trans* cũng tồn tại dưới dạng một đôi đối quang.



cis-1-bromo-2-methylcyclopentane *trans-1-bromo-2-methylcyclopentane*

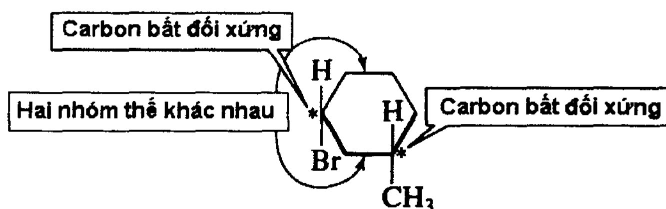
Khác với trường hợp 1-bromo-2-methylcyclopentane, phân tử 1-bromo-3-methylcyclobutane lại không chứa nguyên tử carbon bất đối xứng nào cả. Nguyên tử carbon C1 chứa hai nhóm thế khác nhau là

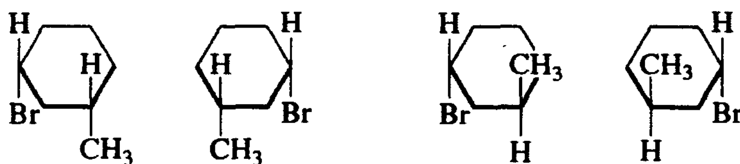
–Br và –H, tuy nhiên hai nhóm thế còn lại là $-CH_2CH(CH_3)CH_2$-giống nhau hoàn toàn. Tương tự như vậy, nguyên tử carbon C3 chứa hai nhóm thế khác nhau là –H và $-CH_3$, tuy nhiên hai nhóm thế còn lại cũng giống nhau hoàn toàn là $-CH_2CHBrCH_2-$. Trong trường hợp này, phân tử không có đồng phân quang học, mà chỉ có hai đồng phân hình học là *cis* và *trans*. Hai đồng phân này rõ ràng không có đồng phân đối quang của chúng, vì ảnh trong gương của chúng lần lượt trùng với vật.



cis-1-bromo-3-methylcyclobutane *trans-1-bromo-3-methylcyclobutane*

Đối với trường hợp 1-bromo-3-methylcyclohexane, trong phân tử có hai nguyên tử carbon bất đối xứng là hai nguyên tử carbon lần lượt liên kết với các nhóm thế -Br và $-CH_3$. Phân tử này có bốn đồng phân quang học, trong đó có một đôi đối quang có cấu hình *cis* và một đôi đối quang có cấu hình *trans*. Tuy nhiên, đối với trường hợp 1-bromo-4-methylcyclohexane, trong phân tử không có chứa nguyên tử carbon bất đối xứng nên không có đồng phân quang học. Phân tử này chỉ có hai đồng phân hình học ở cấu hình *cis* và cấu hình *trans*.



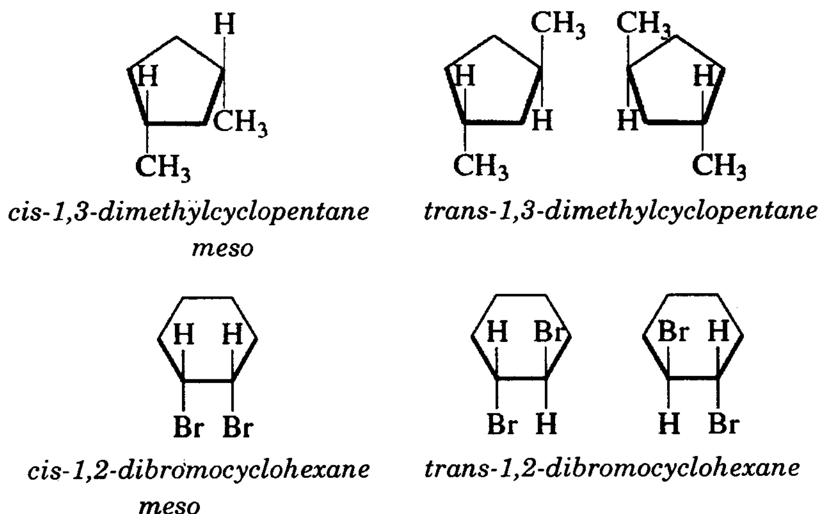


cis-1-bromo-3-methylcyclohexane *trans-1-bromo-3-methylcyclohexane*



cis-1-bromo-4-methylcyclohexane *trans-1-bromo-4-methylcyclohexane*

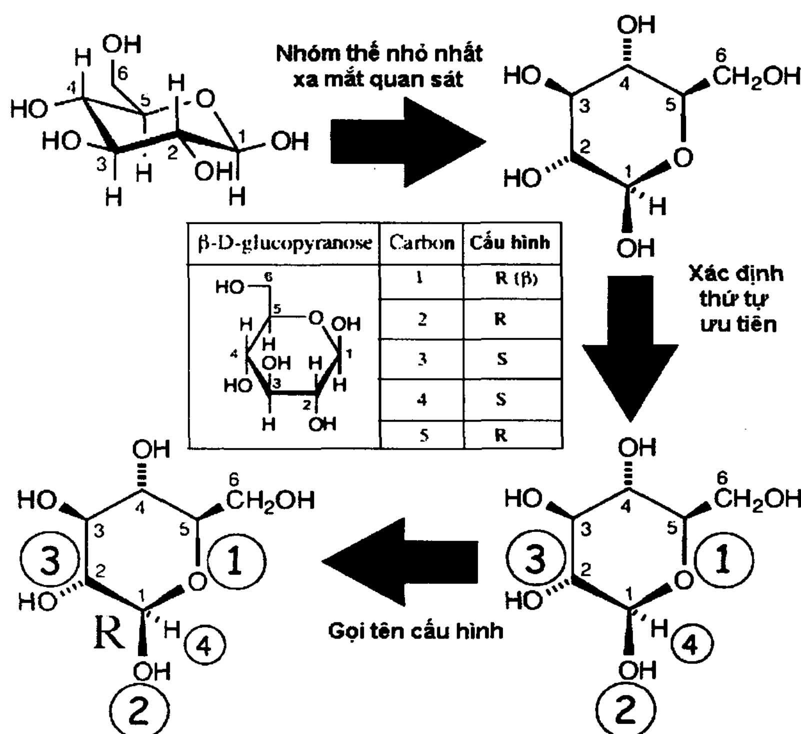
Đối với các đồng phân mạch vòng, vẫn có sự xuất hiện của đồng phân *meso* nếu có hai nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử và toàn bộ phân tử có một mặt phẳng đối xứng. Ví dụ trường hợp 1,3-dimethylcyclopentane, phân tử này có ba đồng phân lập thể, bao gồm một đồng phân *meso* có cấu hình *cis*, và hai đồng phân quang học là một đôi đối quang có cấu hình *trans*. Tương tự như vậy, trường hợp 1,2-dibromocyclohexane cũng có sự xuất hiện của một đồng phân *meso* có cấu hình *cis*, và hai đồng phân quang học là một đôi đối quang có cấu hình *trans*. Các hợp chất mạch vòng tương tự có mặt phẳng đối xứng trong phân tử như vậy đều có đồng phân *meso* tương ứng, làm giảm số lượng đồng phân lập thể xuống, tương tự như trường hợp các đồng phân mạch hở.



cis-1,3-dimethylcyclopentane *meso* — *trans-1,3-dimethylcyclopentane*

cis-1,2-dibromocyclohexane *meso* — *trans-1,2-dibromocyclohexane*

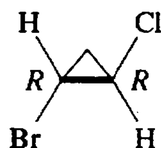
Vẫn có thể xác định cấu hình tuyệt đối của các nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử như những trường hợp khác. Dựa trên công thức phối cảnh để hình dung sự bố trí thật sự của các nhóm thế trong không gian. Xác định thứ tự ưu tiên của các nhóm thế theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog, và từ đó gọi tên cấu hình theo hệ danh pháp *R-S*. Ví dụ phân tử đường β-D-glucopyranose, có chứa năm nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử từ C1 đến C5, do xung quanh mỗi nguyên tử carbon này đều có bốn nhóm thế hoàn toàn khác nhau. Dĩ nhiên cũng có thể xác định được cấu hình tuyệt đối tại cả năm nguyên tử này tương tự như những trường hợp các đồng phân mạch hở (H.1.14). Cấu hình tuyệt đối tại các nguyên tử carbon bất đối xứng trong các hợp chất đường khác cũng có thể được xác định tương tự.

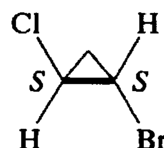


β-D-glucopyranose	Carbon	Cấu hình
	1	R (β)
	2	R
	3	S
	4	S
	5	R

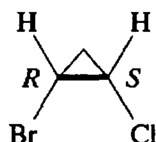
Hình 1.14 *Xác định cấu hình tuyệt đối các nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử đường β-D-glucopyranose*

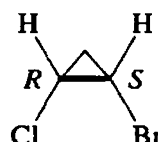
Một ví dụ khác, phân tử 1-bromo-2-chlorocyclopropane có hai nguyên tử carbon bất đối xứng, tương ứng với bốn đồng phân quang học là hai đôi đối quang và dĩ nhiên vẫn có thể gọi tên được cấu hình tuyệt đối tại các nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử như trường hợp các đồng phân quang học mạch hở.





(1R,2R)-1-bromo-2-chlorocyclopropane *(1S,2S)-1-bromo-2-chlorocyclopropane*





(1R,2S)-1-bromo-2-chlorocyclopropane *(1R,2S)-1-bromo-2-chlorocyclopropane*

1.5.7 Tính chất hóa lý và sinh học của các đồng phân quang học

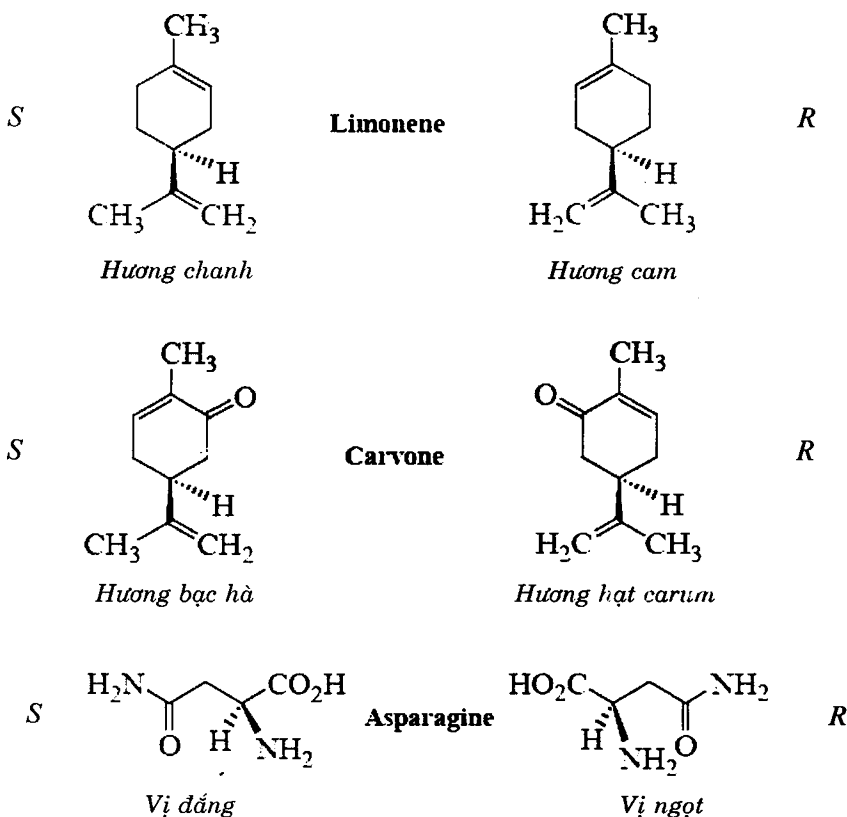
Các thông số hóa lý cơ bản của hai đồng phân quang học là một đôi đối quang như nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy, độ tan... thường giống nhau hoàn toàn. Hai đồng phân của đôi đối quang chỉ khác nhau về khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực và khác nhau về khả năng thể hiện hoạt tính sinh học. Thông thường, khi thực hiện một phản ứng tổng hợp các đồng phân quang học, rất dễ xảy ra tình trạng sản phẩm thu được là một tập hợp đẳng phân tử (*equimolar – số mol bằng nhau*) của hai đồng phân đối quang. Tập hợp này được gọi tên là biến thể *racemic*. Thường gặp nhất là hỗn hợp các tinh thể của cả hai đồng phân đối quang, gọi là các hỗn hợp racemic (*racemic mixture*) và thường được ký hiệu là (±).

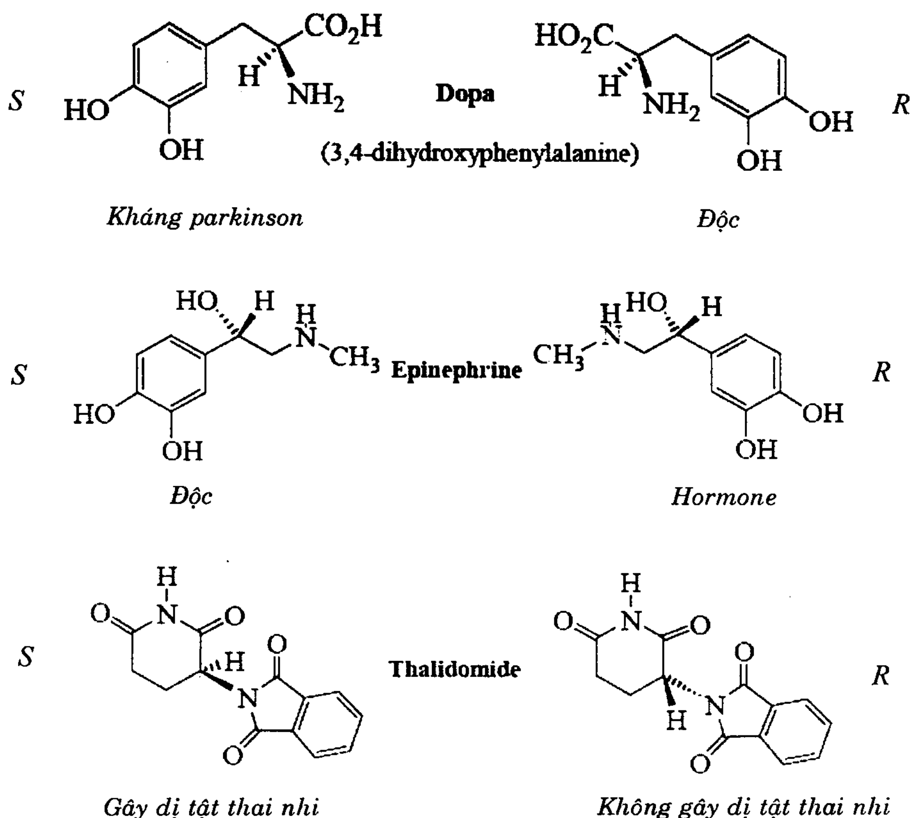
***Bảng 1.4** Một số thông số hóa lý của các đồng phân của tartaric acid*

Đồng phân	Góc quay cực (25 °C)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Độ tan (g/100 H_2O, 15 °C)	pK_{a1}	pK_{a2}
(*2S,3S*)-(-)-tartaric acid	-11,98	170	139	2,93	4,23
(*2R,3R*)-(+)-tartaric acid	+11,98	170	139	2,93	4,23
meso-tartaric acid	0	140	125	3,11	4,80
(±)-tartaric acid	0	206	20,6	2,96	3,11

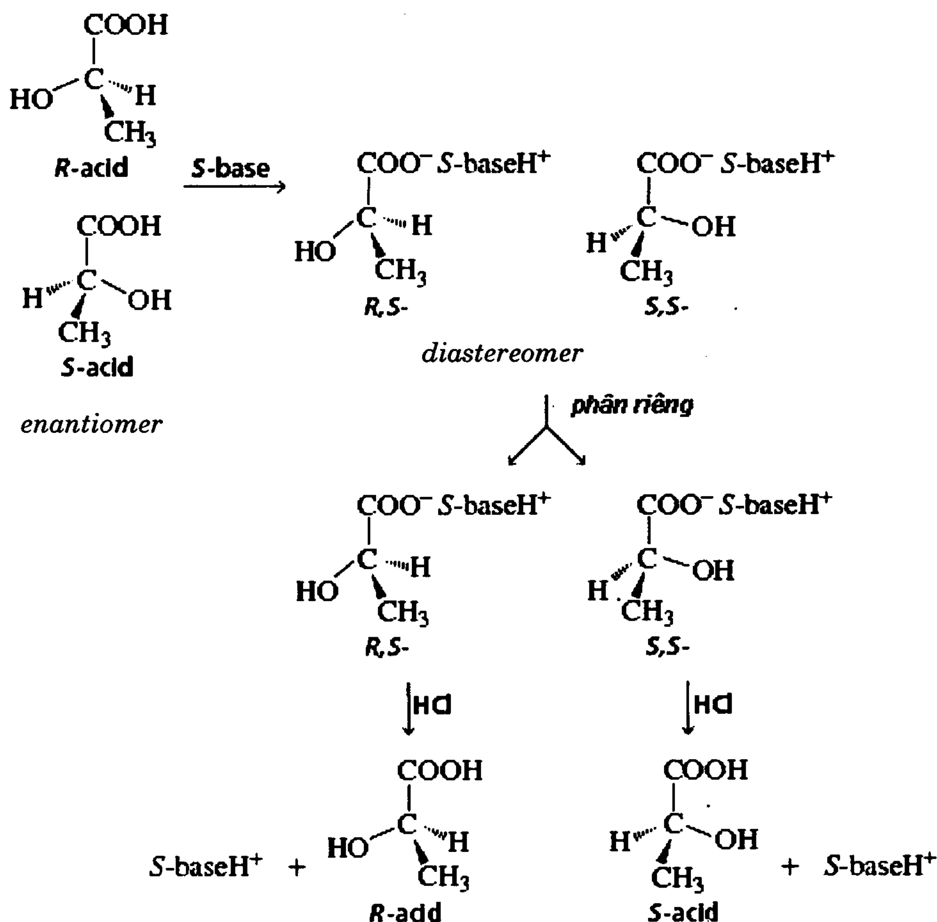
Hỗn hợp racemic rõ ràng không có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực. Tuy nhiên, cần lưu ý khái niệm hỗn hợp *racemic* và khái niệm đồng phân *meso* là hoàn toàn khác nhau. Ví dụ đối với trường hợp tartaric acid, có hai đồng phân quang học là một đôi đối quang, và một đồng phân *meso*. Đồng phân (2*R*,3*R*)-tartaric acid làm quay mặt phẳng sáng phân cực qua phải một góc +11,98°, thường đươc viết dưới dạng (2*R*,3*R*)-(+)-tartaric acid. Đồng phân đối quang của nó sẽ là (2*S*,3*S*)-(-)-tartaric acid. Tuy nhiên, hướng của góc quay là (+) hay (-) không liên quan đến cách gọi tên cấu hình tuyệt đối của đồng phân tương ứng. Các thông số như nhiệt độ nóng chảy, độ tan, hằng số phân ly.... của hai đồng phân đối quang (2*R*,3*R*)-(+)-tartaric acid và (2*S*,3*S*)-(-)-tartaric acid đều giống nhau.

Như đã giới thiệu, mặc dù hầu hết các tính chất hóa lý của hai đồng phân đối quang hoàn toàn giống nhau, hoạt tính sinh học của chúng lại hoàn toàn khác nhau. Nguyên nhân của điều này là do enzyme hoặc các đơn vị trong cơ thể sống rất đặc thù về mặt lập thể. Ví dụ đồng phân *S*-limonene có hương chanh, trong khi đó đồng phân *R*-limonene lại có hương cam. Một ví dụ khác, đối với hợp chất asparagine, đồng phân *S* có vị đắng trong khi đồng phân *R* lại có vị ngọt. Hoặc đối với 3,4-dihydroxyphenylalanine (dopa), đồng phân *S* là hoạt chất trong thuốc trị bệnh parkinson, trong khi đồng phân *R* lại có độc tính cao. Nghiêm trọng hơn, thalidomide trước năm 1963 đã được sử dụng làm thuốc làm giảm triệu chứng khó chịu của phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, sau đó người ta phát hiện ra rằng việc sử dụng thalidomide đã gây ra nhiều dị tật cho thai nhi. Thật ra, chỉ có đồng phân *S* của thalidomide mới có độc tính này, tuy nhiên hai đồng phân *R* và *S* của thalidomide lại có thể chuyển hóa qua lại trong điều kiện cơ thể.





Trước đây, hầu hết các dược phẩm chỉ được điều chế dưới dạng hỗn hợp racemic do các phản ứng hóa học trong điều kiện thông thường sẽ hình thành hỗn hợp racemic. Do sự khác biệt về hoạt tính sinh học của hai đồng phân đối quang, ngày nay các đồng phân có ứng dụng trong dược phẩm cần phải có độ tinh khiết quang học cao. Không thể dùng các phương pháp phân riêng thông thường như chưng cất, trích ly, kết tinh lại để tách riêng hai đồng phân đối quang do hầu hết các tính chất hóa lý của chúng giống nhau. Với sự tiến bộ của kỹ thuật sắc ký sử dụng cột phân tách có chất mang quang hoạt (*chiral chromatography*), ngày nay, có thể phân riêng hầu hết các đồng phân quang học từ hỗn hợp racemic. Kỹ thuật tổng hợp hữu cơ hiện đại cũng đã và đang phát triển các hệ xúc tác bất đối xứng hoặc xúc tác enzyme có độ chọn lọc cao, để có thể hình thành từng đồng phân đối quang riêng biệt.

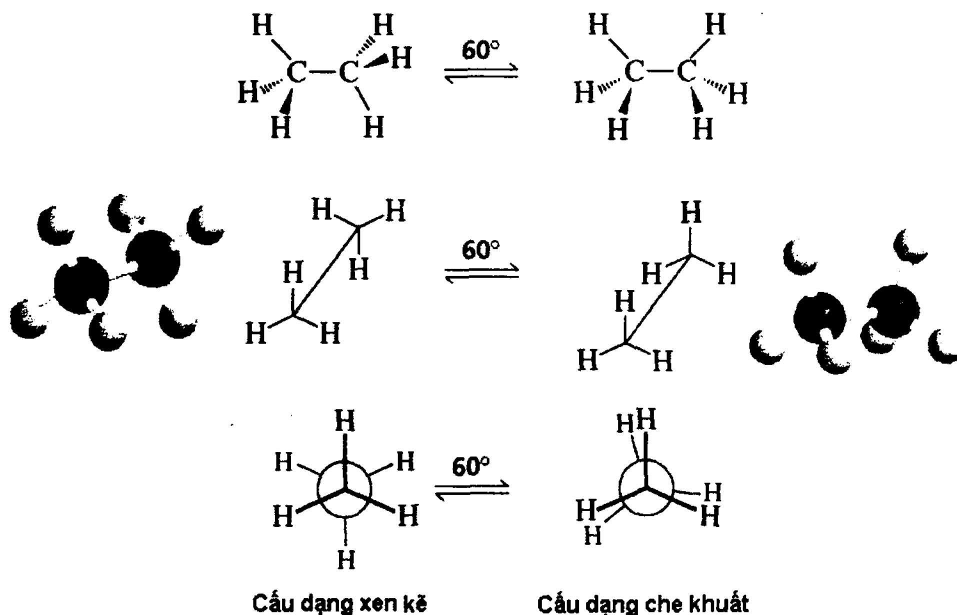


Một phương pháp cổ điển phân riêng hai đồng phân đối quang từ hỗn hợp racemic nhưng ngày nay vẫn còn có ý nghĩa là phương pháp phân riêng dựa trên sự hình thành hai đồng phân quang học không đối quang. Hai đồng phân không đối quang sẽ có các tính chất hóa lý hoàn toàn khác nhau, và có thể được phân riêng bằng các phương pháp thông thường như chưng cất, trích ly, kết tinh lại. Ví dụ để phân riêng hai đối quang từ hỗn hợp racemic của hai acid, một base quang hoạt được sử dụng để hình thành hai muối tương ứng. Trong tự nhiên có một số base quang hoạt sẵn có như morphine, strychnine, brucine và sẽ được sử dụng cho mục đích này. Hai muối hình thành là hai đồng phân quang học không đối quang, sẽ được phân riêng dễ dàng. Thủy phân hai muối riêng biệt này bằng các dung dịch acid thích hợp sẽ được hai đồng phân đối quang tinh khiết.

1.6 CẤU DẠNG CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT THƯỜNG GẶP

1.6.1 Khái niệm cấu dạng - cấu dạng của ethane và butane

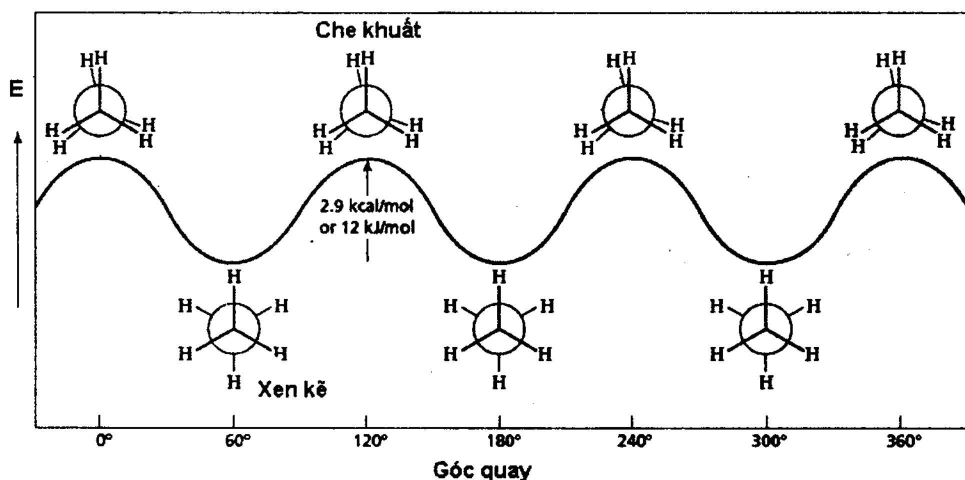
Khái niệm 'cấu dạng' (*conformation*) dùng để nói về các dạng hình học khác nhau của cùng một cấu hình, có được do sự quay của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử xung quanh liên kết đơn carbon-carbon. Các tài liệu tham khảo trước đây thường dùng thuật ngữ 'đồng phân cấu dạng' hay 'đồng phân quay' để gọi các dạng hình học này. Tuy nhiên, các tài liệu tham khảo xuất bản trong những năm gần đây chỉ gọi chung là 'cấu dạng' mà không dùng thêm thuật ngữ 'đồng phân'. Trong điều kiện thông thường, không thể phân lập các dạng hình học khác nhau này từng cấu hình riêng biệt. Mỗi cấu dạng của một phân tử không phải là một chất riêng biệt, trong khi mỗi cấu hình là một chất riêng biệt và có các tính chất khác nhau. Đó là sự khác biệt quan trọng về bản chất của hai khái niệm 'cấu dạng' và 'cấu hình'.



Cấu dạng xen kẽ Cấu dạng che khuất

Đơn giản nhất, xét các cấu dạng khác nhau của phân tử ethane. Hai nhóm methyl của phân tử butane có thể quay xung quang liên kết đơn C-C mà không ảnh hưởng đến cấu tạo của phân tử. Trước đây người ta cho rằng các nhóm thế có thể quay tự do xung quanh liên kết

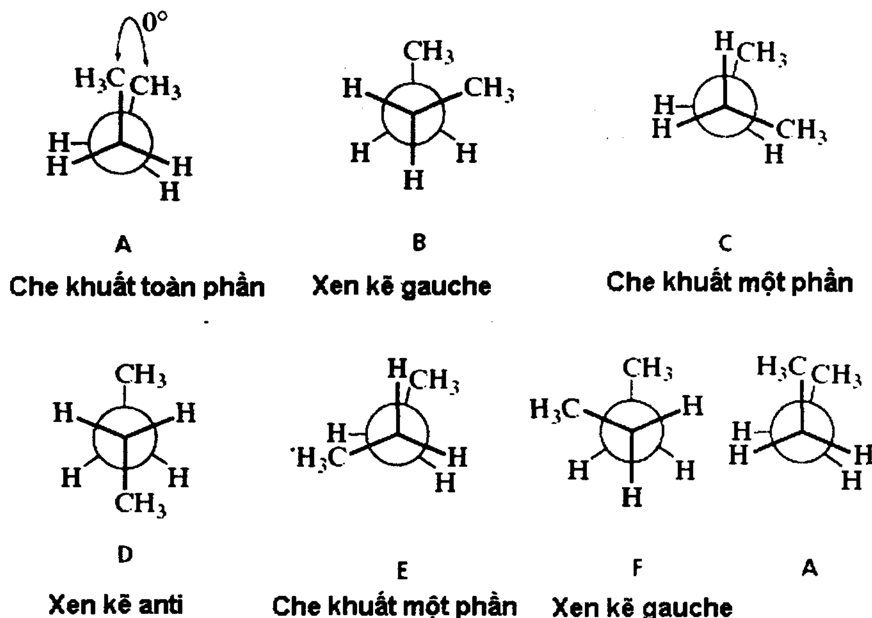
đơn C-C. Tuy nhiên, các phương pháp phân tích hiện đại cho thấy sự quay này không phải tự do hoàn toàn. Trong đó có một vài vị trí chiếm ưu thế hơn, một vài vị trí lại kém bền hơn và ít hình thành hơn. Mặc dù vậy, hàng rào năng lượng trong ethane khá thấp, chỉ khoảng 2,9 kcal/mol hay 12 kJ/mol nên các cấu dạng có thể chuyển hóa qua lại hàng triệu lần trong một giây ở nhiệt độ phòng. Vì vậy không thể phân lập từng cấu dạng thành các chất riêng biệt được. Trong vô số các cấu dạng của ethane, cấu dạng bền nhất là cấu dạng xen kẽ (*staggered conformer*), có các nguyên tử hydrogen xa nhau nhất, ứng với mức năng lượng thấp nhất. Cấu dạng kém bền nhất là cấu dạng che khuất (*eclipsed conformer*), có các nguyên tử hydrogen gần nhau nhất, ứng với mức năng lượng cao nhất (H.1.15).

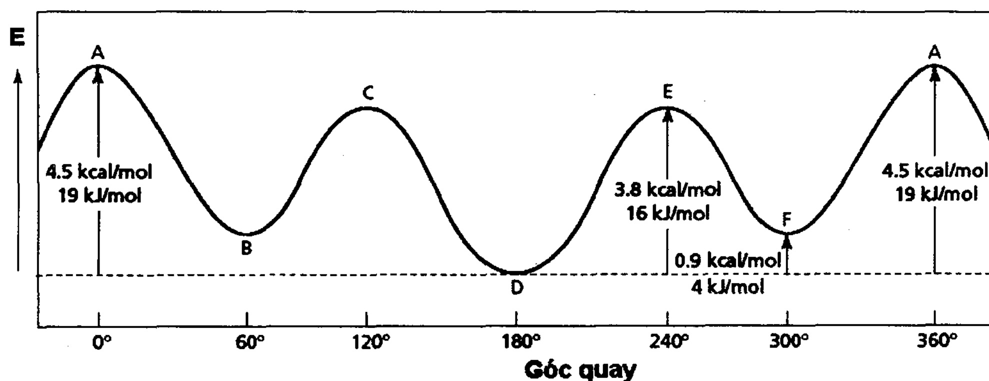


Hình 1.15 *Sự biến đổi thế năng của các cấu dạng ethane theo góc quay*

Đối với trường hợp butane, có thể vẽ được các cấu dạng khác nhau khi cho các nhóm thế quay xung quanh liên kết đơn C1-C2 hoặc C2-C3. Thông thường, các cấu dạng của butane hình thành do sự quay quanh liên kết C2-C3 được nghiên cứu nhiều hơn. Trong vô số các cấu dạng của butane, có bốn dạng thường được quan tâm nhất là cấu dạng che khuất toàn phần, cấu dạng che khuất một phần, cấu dạng xen kẽ gauche và cấu dạng xen kẽ anti. Trong đó, cấu dạng xen kẽ anti bền nhất do có hai nhóm methyl phân bố xa nhau nhất, ứng với mức năng lượng thấp nhất. Cấu dạng xen kẽ gauche kém bền hơn, do hai nhóm methyl gần nhau hơn. Kém bền hơn là các cấu dạng che khuất một

phần, trong đó nhóm methyl và nguyên tử hydrogen che khuất nhau. Kém bền nhất là cấu dạng che khuất toàn phần, do hai nhóm methyl trong trường hợp này phân bố gần nhau nhất trong không gian (H.1.16).



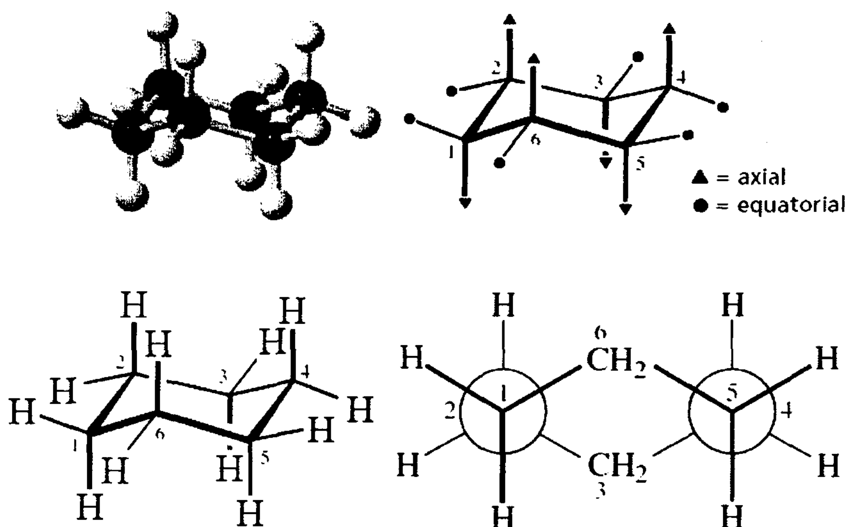


Hình 1.16 Sự biến đổi thế năng của các cấu dạng butane theo góc quay

1.6.2 Cấu dạng của cyclohexane

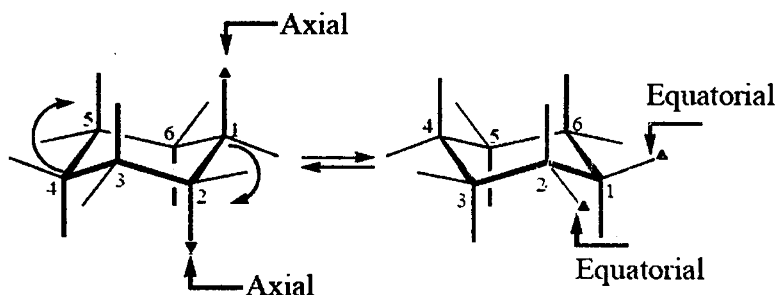
Cấu dạng của cyclohexane và dẫn xuất nói chung tương đối phức tạp do vòng cyclohexane thực tế không có cấu tạo phẳng. Nguyên nhân của điều này là do góc liên kết tự nhiên của các nguyên tử

carbon bão hòa ở trạng thái lai hóa sp^3 phải là 109°28'. Giả sử vòng cyclohexane có cấu tạo phẳng, góc liên kết C-C-C trong vòng sẽ trở thành 120°. Lúc đó, các nhóm nguyên tử trong vòng phải xoay quanh các liên kết đơn C-C để sao cho góc liên kết C-C-C trong vòng có giá trị gần với 109°28'. Trong khi các nhóm nguyên tử của vòng cyclohexane xoay quanh liên kết đơn C-C, sẽ hình thành nhiều cấu dạng không phẳng khác nhau. Trong đó cấu dạng bền nhất và thường gặp nhất trong tự nhiên là cấu dạng ghế (*chair conformation*), với tất cả các góc liên kết C-C-C trong vòng là 111°. Cần lưu ý tất cả các nguyên tử carbon trong cấu dạng ghế của vòng cyclohexane đều tương đương nhau, việc vẽ cấu hình có 'chân ghế' và 'lưng ghế' chỉ là do vị trí đặt mắt quan sát.



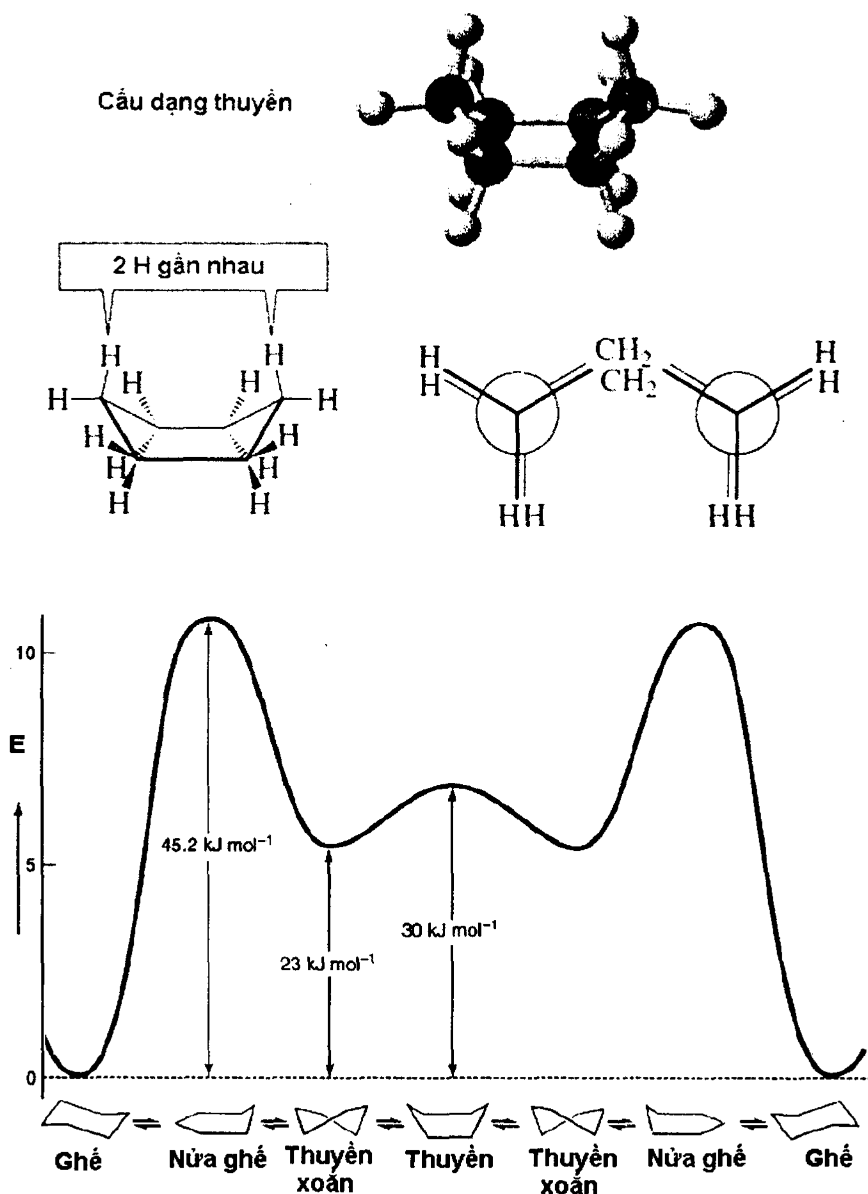
Khi vẽ cấu dạng ghế của cyclohexane với công thức phối cảnh, phải có các cặp liên kết lần lượt song song với nhau từng đôi một. Bao gồm các cặp liên kết song song: C1-C2 và C4-C5, C2-C3 và C5-C6, C3-C4 và C1-C6. Tại mỗi nguyên tử carbon trong vòng cyclohexane, có hai liên kết. Liên kết thẳng đứng, hướng lên trên (*nếu mũi tên tạo bởi hai liên kết C-C-C đang hướng lên*) hay hướng xuống dưới (*nếu mũi tên tạo bởi hai liên kết C-C-C đang hướng xuống),* gọi là liên kết trục hay liên kết *axial.* Liên kết còn lại có tên gọi là liên kết xích đạo hay liên kết *equatorial.* Cần lưu ý khi vẽ cấu dạng ghế, liên kết xích đạo tại nguyên tử carbon C1 phải song song với cặp liên kết C2-C3 và C5-C6, liên kết xích đạo tại nguyên tử carbon C2 phải song song với cặp

liên kết C3-C4 và C1-C6, các liên kết xích đạo tại các nguyên tử carbon còn lại cũng được vẽ theo quy tắc song song với các liên kết tương ứng như vậy.



Cũng có thể vẽ cấu dạng ghế với công thức chiếu Newman khi nhìn phân tử dọc theo các trục liên kết C-C tương ứng. Ví dụ với hình chiếu Newman của cấu dạng ghế nhìn dọc theo trục liên kết C1-C2 và C5-C4, sẽ thấy mỗi phần của phân tử cyclohexane tương tự như cấu dạng xen kẽ *gauche* của trường hợp butane. Đây là trường hợp các nguyên tử hydrogen hay các nhóm $-CH_2$- trong vòng cyclohexane đang ở xa nhau nhất so với những cấu dạng khác. Chính vì vậy, đây là cấu dạng bền nhất của cyclohexane. Trong điều kiện thông thường, các nhóm nguyên tử trong vòng cyclohexane ở cấu dạng ghế vẫn có thể xoay quanh các liên kết đơn C-C để chuyển thành cấu dạng ghế thứ hai. Nếu vòng cyclohexane không có nhóm thế, sẽ có cân bằng giữa hai cấu dạng ghế này. Lưu ý khi chuyển từ cấu dạng ghế này sang cấu dạng ghế khác, liên kết trục sẽ biến thành liên kết xích đạo và ngược lại.

Một cấu dạng khác của cyclohexane, mặc dù kém bền, nhưng cũng đã được quan tâm nghiên cứu là cấu dạng thuyền (*boat conformation*). Trong cấu dạng thuyền, các góc liên kết cũng gần với 109°28' tương tự như trường hợp cấu dạng ghế. Tuy nhiên, các nhóm nguyên tử trong cấu dạng thuyền đều ở dạng che khuất hoàn toàn với nhau. Hai nguyên tử hydrogen ở hai đầu 'mũi thuyền' trong cấu dạng này (*flagpole hydrogen*) ở gần nhau nhất so với khoảng cách giữa các nguyên tử hydrogen trong những cấu hình khác. Để dễ hình dung, có thể sử dụng công thức chiếu Newman nhìn dọc theo hai trục liên kết C-C song song bất kỳ trong phân tử. Mỗi phần của phân tử cyclohexane tương tự như cấu dạng che khuất hoàn toàn của trường hợp butane.

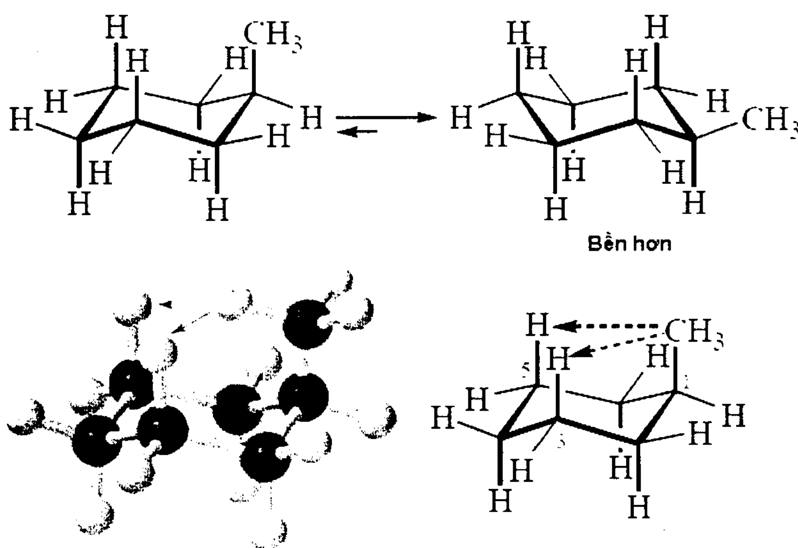


Hình 1.17 *Sự biến đổi thế năng của các cấu dạng của cyclohexane*

Do đó cấu dạng thuyền của cyclohexane kém bền nhất so với những cấu dạng khác. Khi các nhóm thế xoay xung quanh các liên kết đơn C-C, sẽ có thêm vô số cấu dạng khác nhau, trong đó có thêm một số cấu dạng đặc trưng là cấu dạng nửa ghế (*half-chair*), cấu dạng thuyền xoắn (*twist-boat*). Sự biến đổi thế năng của các cấu dạng này

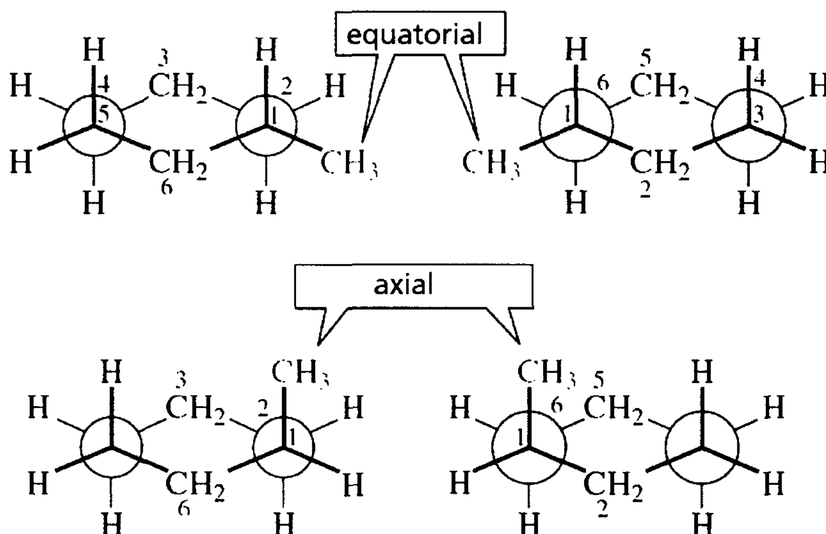
được biểu diễn ở hình 1.17. Trong đó, thế năng của các cấu dạng này tăng dần theo trật tự: Cấu dạng ghế < thuyền xoắn < thuyền < nửa ghế. Tương ứng với độ bền tương đối giữa các cấu dạng của cyclohexane được giảm dần theo trật tự: Cấu dạng ghế > thuyền xoắn > thuyền > nửa ghế. Các kết quả tính toán cho thấy tại một thời điểm bất kỳ, trong 1000 phân tử cyclohexane, có không quá hai cấu dạng thuyền xoắn, còn lại chỉ là cấu dạng ghế.

1.6.3 Cấu dạng của các dẫn xuất cyclohexane chứa một và hai nhóm thế



Như đã trình bày, vòng cyclohexane chủ yếu tồn tại ở cấu dạng ghế trong điều kiện thông thường. Nếu không mang nhóm thế, hai cấu dạng ghế của cyclohexane có thể chuyển hóa qua lại với tốc độ như nhau và một cân bằng được thiết lập. Tuy nhiên, khi có mang nhóm thế, một trong hai cấu dạng ghế sẽ bền hơn và là cấu dạng chủ yếu. Ví dụ trường hợp methylcyclohexane, nhóm methyl nếu ở dạng trục (*axial*) trong cấu dạng ghế này sẽ trở thành liên kết xích đạo (*equatorial*) trong cấu dạng ghế kia. Tuy nhiên, trong hai cấu dạng này, chỉ có cấu dạng ghế với nhóm methyl ở liên kết xích đạo mới bền hơn và chiếm ưu thế hơn. Nguyên nhân của điều này là do khi nhóm thế ở liên kết xích đạo, khoảng cách giữa nhóm thế với các nguyên tử hydrogen trong vòng cyclohexane xa hơn trường hợp ở liên kết trục

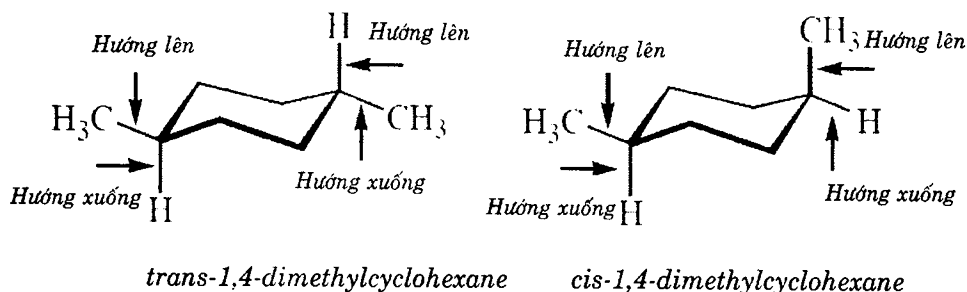
(tương tác ở các vị trí C1-C3-C5). Nếu sử dụng công thức chiếu Newman, có thể thấy khi nhóm methyl ở vị trí xích đạo, nhóm methyl và các nhóm CH_2 ở vị trí C3 hay C5 đều ở vị trí xen kẽ anti với nhau. Trong khi đó, nếu nhóm methyl ở vị trí liên kết trục, mối liên hệ này là xen kẽ gauche kém bền hơn.



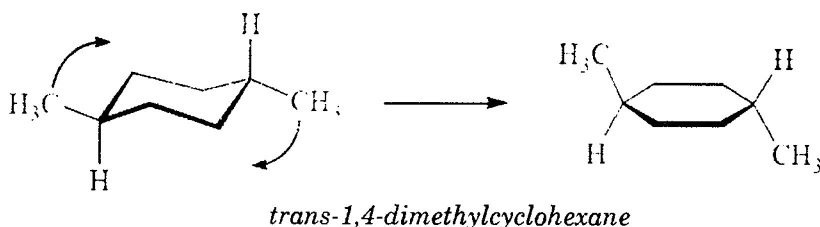
Người ta dùng hằng số K_{eq} để biểu diễn tỷ lệ giữa cấu dạng ghế có nhóm thế xích đạo và cấu dạng ghế có nhóm thế trục: K_{eq} = [số lượng cấu dạng ghế - xích đạo] / [số lượng cấu dạng ghế - trục]. Tỷ lệ này sẽ thay đổi tùy thuộc vào cấu trúc của nhóm thế trong vòng cyclohexane. Trong đó, các nhóm thế có cấu trúc không gian lớn hơn sẽ có tỷ lệ cấu dạng ghế với nhóm thế xích đạo cao hơn. Giá trị Keq của cyclohexane chứa một nhóm thế ở nhiệt độ 25°C được trình bày ở Bảng 1.5.

Bảng 1.5 *Giá trị Keq của các dẫn xuất cyclohexane chứa một nhóm thế ở nhiệt độ 25°C*

Nhóm thế	K_{eq}	Nhóm thế	K_{eq}
H	1	CN	1,4
CH_3	18	F	1,5
CH_3CH_2	21	Cl	2,4
$(CH_3)_2CH$	35	Br	2,2
$(CH_3)_3C$	4800	I	2,2
---		OH	5,4



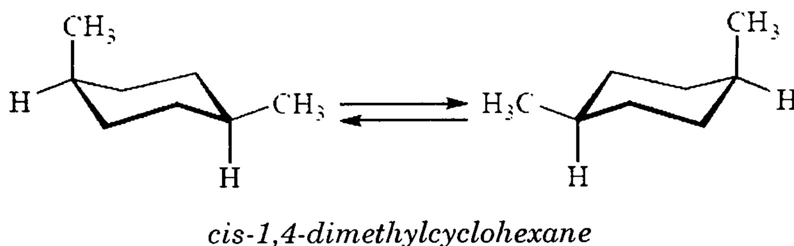
trans-1,4-dimethylcyclohexane *cis-1,4-dimethylcyclohexane*



trans-1,4-dimethylcyclohexane

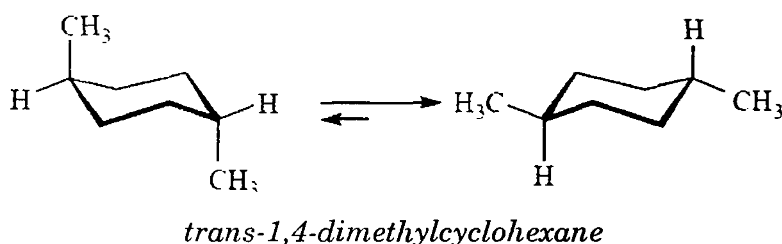
Đối với các dẫn xuất thế hai lần của cyclohexane, tùy thuộc vào vị trí của hai nhóm thế trong vòng cyclohexane và cả cấu hình *cis* hay *trans* của chúng mà sẽ có các cấu dạng ghế chiếm ưu thế hơn. Lưu ý cách xác định đồng phân *cis* và *trans* của các dẫn xuất từ cyclohexane khi vẽ công thức ở cấu dạng ghế: Nếu hai nhóm thế đang xét cùng hướng lên hay hướng xuống thì sẽ được đồng phân *cis*, ngược lại một nhóm thế hướng lên và một nhóm thế hướng xuống thì sẽ được đồng phân *trans*. Để dễ xác định đồng phân hình học hơn, người ta cũng có thể vẽ công thức vòng cyclohexane dạng vòng phẳng, tuy nhiên đây chỉ là cách vẽ cho dễ hình dung chứ không phải là cấu trúc thật của vòng cyclohexane. Có các trường hợp thường gặp sau đây:

- Đồng phân dạng *cis*-1,4 chẳng hạn như trường hợp *cis*-1,4-dimethylcyclohexane có một nhóm methyl ở liên kết trục và một nhóm methyl ở liên kết xích đạo, hai cấu dạng ghế trong trường hợp này là hoàn toàn tương đương với nhau.



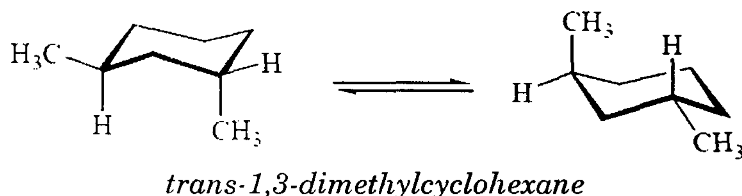
cis-1,4-dimethylcyclohexane

- Đồng phân dạng *trnns*-1,4 chẳng hạn như trường hợp *trans*-1,4-dimethylcyclohexane, sẽ có hai cấu dạng ghế khác nhau. Cấu dạng ghế có cả hai nhóm methyl ở liên kết xích đạo sẽ bền hơn và chiếm đa số. Nguyên nhân của điều này là do nhóm methyl ở liên kết trục có tương tác với các nguyên tử hydrogen theo kiểu C1-C3-C5 như đã trình bày ở trên. Do cả hai nhóm thế đều ở vị trí xích đạo, đồng phân *trans*-1,4-dimethylcyclohexane sẽ bền hơn đồng phân *cis*-1,4-dimethylcyclohexane.



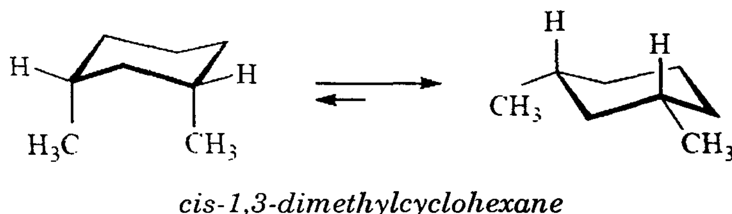
trans-1,4-dimethylcyclohexane

- Đồng phân dạng *trans*-1,3 chẳng hạn như trường hợp *trans*-1,3-dimethylcyclohexane có một nhóm methyl ở liên kết trục và một nhóm methyl ở liên kết xích đạo, hai cấu dạng ghế trong trường hợp này là hoàn toàn tương đương với nhau.



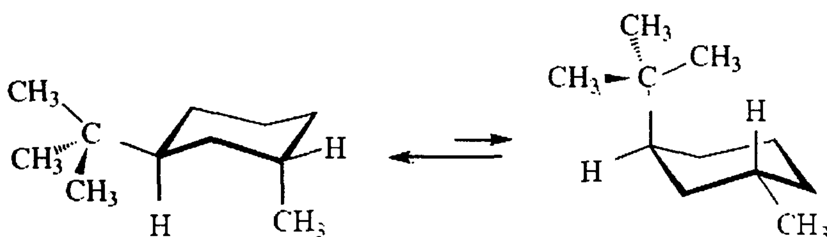
trans-1,3-dimethylcyclohexane

- Đồng phân *cis*-1,3 chẳng hạn như trường hợp *cis*-1,3-dimethylcyclohexane có hai cấu dạng ghế khác nhau. Trong đó cấu dạng ghế có hai nhóm methyl ở liên kết xích đạo sẽ bền hơn và chiếm đa số. Do cả hai nhóm thế đều ở vị trí xích đạo, đồng phân *cis*-1,3-dimethylcyclohexane sẽ bền hơn đồng phân *trans*-1,3-dimethylcyclohexane.



cis-1,3-dimethylcyclohexane

- Đối với các trường hợp khác cũng có thể đánh giá cấu dạng chiếm đa số cũng như đồng phân hình học bền hơn tương tự như các trường hợp nói trên. Nếu vòng cyclohexane chứa các nhóm thế khác nhau, thường thì cấu dạng với nhóm thế có kích thước lớn ở liên kết xích đạo sẽ chiếm đa số, cũng như đồng phân hình học tương ứng sẽ bền hơn.



trans-1-tert-butyl-3-methylcyclohexane

Chương 2

CÁC LOẠI HIỆU ỨNG TRONG PHÂN TỬ HỢP CHẤT HỮU CƠ

2.1 GIỚI THIỆU CHUNG

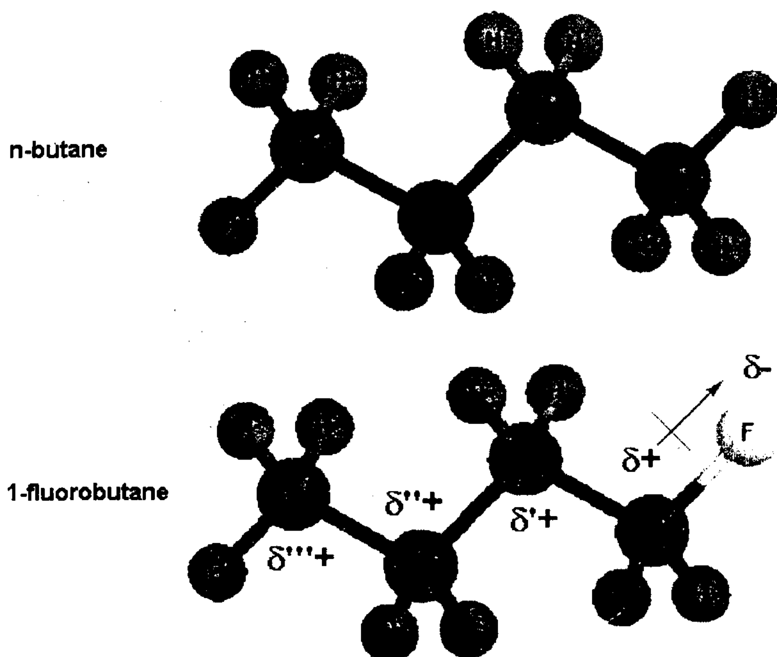
Hầu hết các tính chất hóa học và tính chất vật lý của các hợp chất hữu cơ đều phụ thuộc vào sự phân bố mật độ điện tử (*electron*) trong phân tử. Điện tử được cho là tiểu phân linh động nhất trong phân tử, có khả năng dịch chuyển dọc theo các liên kết đơn σ hay trên các hệ orbital p xen phủ liên tục với nhau. Các phân tử chỉ có liên kết cộng hóa trị vốn trung hòa về điện, tuy nhiên ngay trong các phân tử trung hòa này vẫn có những vị trí mật độ điện tích dương được tăng cường cũng như có những vị trí mật độ điện tích âm được tăng cường. Nguyên nhân của điều này là do hiện tượng điện tử trong phân tử bị dịch chuyển, hay còn gọi là các hiệu ứng điện tử trong phân tử các hợp chất hữu cơ. Các hiệu ứng điện tử gồm có: (i) Hiệu ứng cảm ứng, (ii) hiệu ứng liên hợp, và (iii) hiệu ứng siêu liên hợp. Bên cạnh các hiệu ứng điện tử, một loại hiệu ứng khác xuất hiện do ảnh hưởng của kích thước cồng kềnh ở các nhóm thế có mặt trong phân tử, gọi là hiệu ứng không gian.

Các hiệu ứng không gian, cùng với các hiệu ứng điện tử, sẽ giúp giải thích được các số liệu thực nghiệm liên quan đến tính chất hóa học và tính chất vật lý, cũng như khả năng phản ứng và hướng phản ứng của các hợp chất hữu cơ. Thông thường trong một phân tử hợp chất hữu cơ sẽ có khả năng *có mặt nhiều hiệu ứng khác nhau,* có thể hỗ trợ cho nhau hay có thể ảnh hưởng ngược nhau. Tùy từng trường hợp cụ thể mà xác định được hiệu ứng có ảnh hưởng mạnh nhất. Ngoài ra, trong một số trường hợp đặc biệt, không thể sử dụng các lý thuyết về hiệu ứng điện tử và hiệu ứng không gian để giải thích các

kết quả thực nghiệm liên quan. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy các lý thuyết về hiệu ứng điện tử và hiệu ứng không gian thật sự có ý nghĩa lớn trong rất nhiều trường hợp nên vẫn được sử dụng cho đến ngày nay. Chương này sẽ lần lượt giới thiệu bản chất và đặc điểm của từng loại hiệu ứng riêng biệt để dễ theo dõi. Tuy nhiên, cần phải kết hợp tất cả các loại hiệu ứng có thể có trong phân tử khi giải thích một số liệu thực nghiệm nào đó.

2.2 HIỆU ỨNG CẢM ỨNG

2.2.1 Bản chất của hiệu ứng cảm ứng



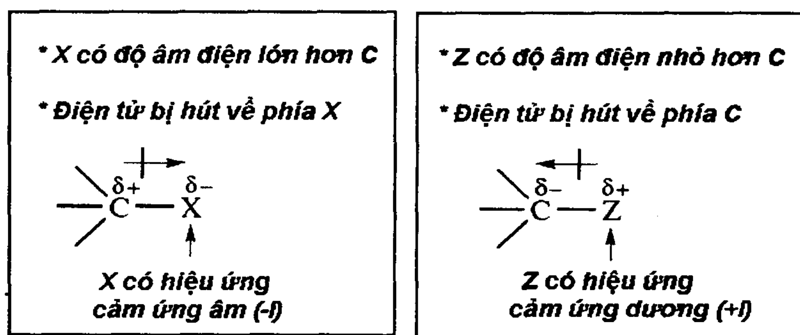
Hình 2.1 *Sự phân cực của các liên kết σ trong phân tử 1-fluorobutane so với n-butane*

Để hiểu rõ hơn về bản chất của hiệu ứng cảm ứng, xét hai phân tử đơn giản là *n*-butane và 1-fluorobutane. Nguyên tử F trong phân tử 1-fluorobutane có độ âm điện lớn hơn nguyên tử carbon. Do đó đôi điện tử dùng chung của liên kết C1-F bị dịch chuyển về phía nguyên tử F dọc theo trục của liên kết σ C1-F. Kết quả là so với trường hợp butane, nguyên tử F mang một phần điện tích âm, và nguyên tử carbon C1 sẽ

mang một phần điện tích dương (H.2.1). Tiếp theo, do nguyên tử carbon C1 mang một phần điện tích dương, nên có khả năng hút các điện tử dùng chung của liên kết σ C1-C2 vốn mang điện tích âm về phía C1. Kết quả là nguyên tử C2 cũng sẽ mang một phần điện tích dương so với nguyên tử carbon tương ứng trong trường hợp *n*-butane, mặc dù mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon C2 thấp hơn trường hợp C1. Tiếp tục như vậy, các nguyên tử carbon C3 và C4 cũng lần lượt mang một phần điện tích dương, tuy nhiên nhỏ hơn đáng kể so với trường hợp C2 và C1. Kết quả là phân tử 1-fluorobutane trở nên phân cực so với trường hợp *n*-butane không phân cực.

Như vậy, do nguyên tử F có độ âm điện lớn hơn so với nguyên tử carbon mà các đôi điện tử dùng chung của các liên kết σ trong phân tử 1-fluorobutane dịch chuyển về phía nguyên tử F dọc theo các trục liên kết σ. Nguyên tử F là nguyên nhân chính gây ra sự phân cực trong phân tử 1-fluorobutane. Sự dịch chuyển mật độ điện tử *dọc theo trục các liên kết* σ trong phân tử, gây ra do sự khác nhau về độ âm điện của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử có mặt trong phân tử, được gọi là *hiệu ứng cảm ứng*. Hiệu ứng cảm ứng được viết tắt bằng chữ I (*inductive effect*) và thường được ký hiệu bằng các mũi tên dọc theo các liên kết σ, hướng về phía nguyên tử có độ âm điện lớn hơn.

2.2.2 Phân loại và đặc điểm của hiệu ứng cảm ứng



Nhóm có -I

X = Br, Cl, NO_2, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NR_2, CN, CO_2H, CHO, C(O)R, $\overset{+}{N}R_3$

Nhóm có +I

Z = R (alkyl), $\dot{O}$

Hình 2.2 *Phân loại các nhóm thế có hiệu ứng cảm ứng âm và hiệu ứng cảm ứng dương*

Tùy thuộc vào bản chất, người ta chia các nhóm thế có khả năng làm dịch chuyển mật độ điện tử *dọc theo trục các liên kết* σ trong phân tử thành hai nhóm khác nhau (H.2.2):

- Các nhóm thế X có độ âm điện lớn hơn so với trường hợp nguyên tử carbon, sẽ hút điện tử của liên kết σ C-X về phía X, được gọi là các nhóm thế có hiệu ứng cảm ứng âm và ký hiệu bằng –I. Các nhóm thế cho hiệu ứng cảm ứng âm thường chứa các nguyên tử có độ âm điện lớn hơn so với carbon như các nguyên tử halogen, oxygen, nitrogen; hoặc là các nhóm thế chứa các liên kết đôi, liên kết ba; hoặc là các nhóm thế mang điện tích dương.

- Các nhóm thế Z có độ âm điện nhỏ hơn so với trường hợp nguyên tử carbon, sẽ nhường điện tử của liên kết σ C-Z về phía C, được gọi là các nhóm thế có hiệu ứng cảm ứng dương và ký hiệu bằng +I. Các nhóm thế cho hiệu ứng cảm ứng dương thường là các gốc alkyl ($-C_nH_{2n+1}$), hoặc các nhóm thế mang điện tích âm.

Khi nghiên cứu về đặc điểm của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử có khả năng hình thành hiệu ứng cảm ứng trong phân tử hợp chất hữu cơ, kết quả thực nghiệm đã cho thấy hiệu ứng cảm ứng thông thường có một số quy luật và đặc điểm như sau:

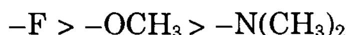
- Các nhóm thế mang điện tích dương sẽ cho hiệu ứng cảm ứng âm -I, các nhóm thế mang điện tích âm sẽ cho hiệu ứng cảm ứng dương +I. Điện tích trên các nhóm thế càng lớn thì hiệu ứng cảm ứng tương ứng sẽ càng mạnh. Ví dụ nhóm thế $-NCH_3^+$ mang điện tích dương, cho hiệu ứng –I hút điện tử của liên kết σ C-N (nguyên tử carbon của các nhóm liên kết trực tiếp với nhóm $-NCH_3^+$) về phía nguyên tử nitrogen, từ đó tiếp tục có tác động hút diện tử lên các liên kết σ tiếp theo.

- Trong một phân nhóm chính của bảng hệ thống tuần hoàn, nếu các nguyên tử trong các nhóm thế tương ứng cho hiệu ứng cảm ứng hút điện tử –I thì *hiệu ứng –I sẽ giảm dần khi đi từ trên xuống dưới phân nhóm.* Trong một chu kỳ của bảng hệ thống tuần hoàn, nếu các nguyên tử trong các nhóm thế tương ứng cho hiệu ứng hút điện tử –I thì *hiệu ứng –I* sẽ *tăng dần từ trái qua phải của chu kỳ.* Điều này được giải thích dựa trên sự khác

biệt về độ âm điện của các nguyên tử tương ứng. Ví dụ sự giảm dần hiệu ứng –I của các nhóm thế sau đây lần lượt là:







- Thực nghiệm cho thấy các gốc alkyl ($-C_nH_{2n+1}$) luôn luôn cho hiệu ứng cảm ứng đẩy điện tử +I. Mức độ phân nhánh của các gốc alkyl càng lớn thì khả năng đẩy điện tử theo hiệu ứng cảm ứng +I càng tăng. Ví dụ trật tự tăng dần của hiệu ứng +I của các gốc alkyl sau đây là: $-CH_3 < -CH_2CH_3 < -CH(CH_3)_2 < -C(CH_3)_3$. Tuy nhiên, cần lưu ý ở đây chỉ xét khả năng đẩy điện tử chỉ theo hiệu ứng cảm ứng +I. Các gốc alkyl còn có thể có hiệu ứng đẩy điện tử khác (hiệu ứng siêu liên hợp, sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo). Lúc đó, khả năng đẩy điện tử tổng cộng của gốc alkyl có thể không theo quy luật này.

- Các nhóm thế không no chứa các liên kết đôi hay liên kết ba thường cho hiệu ứng cảm ứng hút điện tử –I. Trong đó độ lớn của hiệu ứng –I tăng dần theo ‘độ âm điện’ của các nguyên tử tương ứng có mặt trong những nhóm thế này. Riêng trường hợp nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa khác nhau, thực nghiệm cho thấy trạng thái lai hóa sp có độ âm điện lớn nhất, tiếp theo là trạng thái lai hóa sp^2, nhỏ nhất là trạng thái lai hóa sp^3. Ví dụ trật tự tăng dần hiệu ứng cảm ứng hút điện tử –I của các nhóm thế sau đây là: $-CH{=}CH_2 < -C_6H_5 < -C{\equiv}CH < -C{\equiv}N < -NO_2$.

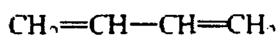
- Hiệu ứng cảm ứng có tác dụng *giảm nhanh một cách đáng kể khi kéo dài mạch liên kết σ truyền ảnh hưởng của hiệu ứng.* Thông thường, hiệu ứng cảm ứng hầu như mất hết tác dụng khi mạch carbon kéo dài khoảng bốn liên kết. Đây là đặc điểm nổi bật của hiệu ứng cảm ứng, khác hoàn toàn với các hiệu ứng điện tử khác (sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo). Ví dụ, acid $CH_3CH_2CHClCOOH$ có hằng số phân ly acid tăng 92 lần so với acid $CH_3CH_2CH_2COOH$ do hiệu ứng hút điện tử –I của nguyên tử –Cl, tuy nhiên acid $CH_3CHClCH_2COOH$ có hằng số phân ly acid chỉ tăng sáu lần, và acid $CH_2ClCH_2CH_2COOH$ có hằng số phân ly acid chỉ tăng gấp đôi so với acid $CH_3CH_2CH_2COOH$.

2.3 HIỆU ỨNG LIÊN HỢP

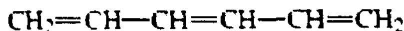
2.3.1 Bản chất của hiệu ứng liên hợp

Để hiểu rõ bản chất của hiệu ứng liên hợp, trước hết cần hiểu rõ khái niệm về các hệ liên hợp. Ví dụ xét phân tử 1,3-butadiene có hai liên kết đôi C=C phân bố cách nhau một liên kết đơn C–C. Lẽ dĩ nhiên, hai orbital p trên hai nguyên tử carbon của các liên kết đôi C=C sẽ xen phủ với nhau để hình thành các liên kết π tương ứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây cho thấy orbital p của nguyên tử carbon C2 và orbital p của nguyên tử carbon C3, vốn ở trên hai nguyên tử carbon của liên kết đơn C–C nằm giữa hai liên kết đôi C=C, thực tế vẫn xen phủ với nhau. Trong phân tử 1,3-butadiene, các orbital p ở cả bốn nguyên tử carbon xen phủ với nhau tạo thành một hệ orbital p chung cho cả phân tử, các điện tử của các liên kết π được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử, chứ không phải chỉ riêng cho hai liên kết đôi C=C trong cách viết công thức thông thường là $CH_2=CH-CH=CH_2$. Tương tự như vậy, ở những phân tử có chứa các liên kết đôi C=C lần lượt xen kẽ với các liên kết đơn C–C như 1,3,5-hexatriene hay benzene, các orbital p trên các nguyên tử carbon đều xen phủ với nhau, và các điện tử của liên kết π cũng được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử (H.2.3). Các hệ vừa xét và các hệ có đặc điểm tương tự được gọi chung là các hệ liên hợp (*conjugated system*).

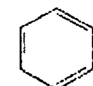




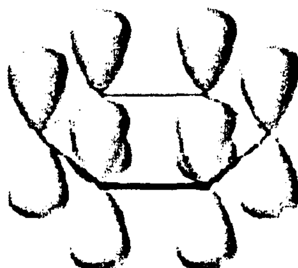
1,3-butadiene



1,3,5-hexatriene



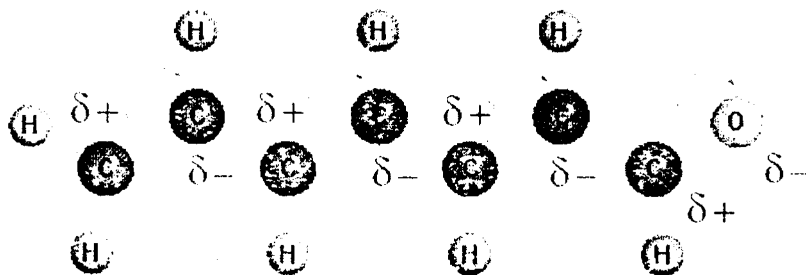
benzene





Hình 2.3 *Sự xen phủ của các orbital p trong các hệ liên hợp thường gặp*

Trong các hệ liên hợp nói trên, các điện tử π được giải tỏa đều trên toàn bộ các orbital p của hệ liên hợp. Tuy nhiên, nếu có mặt một nhóm thế có chứa nguyên tử có độ âm điện lớn hơn so với carbon, ví dụ phân tử 1,3,5-hexatriene có gắn thêm nhóm –CHO chẳng hạn, các điện tử π không còn được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử như trước nữa. Hai orbital p trên nguyên tử carbon và oxygen của liên kết đôi C=O cũng xen phủ với nhau và xen phủ luôn với các orbital p của hệ liên hợp trong phân tử 1,3,5-hexatriene, hình thành một hệ orbital p chung cho cả phân tử. Do nguyên tử oxygen có độ âm điện lớn hơn carbon, sẽ hút các điện tử π của hệ liên hợp về phía nó. Các điện tử π sở dĩ dịch chuyển được về phía oxygen do các orbital p xen phủ liên tục với nhau và tạo thành 'con đường' cho điện tử dịch chuyển. Nguyên tử oxygen trong nhóm –CHO sẽ mang một phần điện tích âm do mật độ điện tử ở đó tăng lên, nguyên tử carbon của nhóm –CHO sẽ mang một phần điện tích dương do mật độ điện tử ở đó giảm xuống. Do sự dịch chuyển điện tử về phía nhóm –CHO, sẽ xuất hiện các vị trí mang một phần điện tích âm và các vị trí mang một phần điện tích dương trong hệ liên hợp (H.2.4).



Hình 2.4 *Sự dịch chuyển điện tử π của hệ liên hợp về phía nhóm –CHO*

Nhóm thế –CHO trong ví dụ nói trên được gọi là có hiệu ứng liên hợp – thường được ký hiệu là C (*conjugation effect*), có tác động hút các điện tử π của hệ liên hợp về phía nó. Nguyên tử oxygen do hút điện tử nên sẽ mang một phần điện tích âm, còn nguyên tử carbon cuối mạch của liên kết CH_2=CH– sẽ mang một phần điện tích dương do các điện tử π của liên kết này đã dịch chuyển về phía nhóm –CHO. Hiệu ứng liên hợp thường được biểu diễn bằng một mũi tên cong, hướng về phía nguyên tử có độ âm điện lớn hơn. Cần lưu ý trong ví dụ nói trên, nhóm –CHO có hiệu ứng liên hợp hút điện tử π

của hệ liên hợp về phía nó và các điện tử π sẽ di chuyển trên hệ các orbital xen phủ liên tục. Bản thân nhóm –CHO vẫn có khả năng hút các điện tử của liên kết σ (một liên kết đôi C=C bao gồm một liên kết σ và một liên kết π) về phía nó dọc theo trục của các liên kết σ, tức là nhóm –CHO vẫn có hiệu ứng cảm ứng hút điện tử.

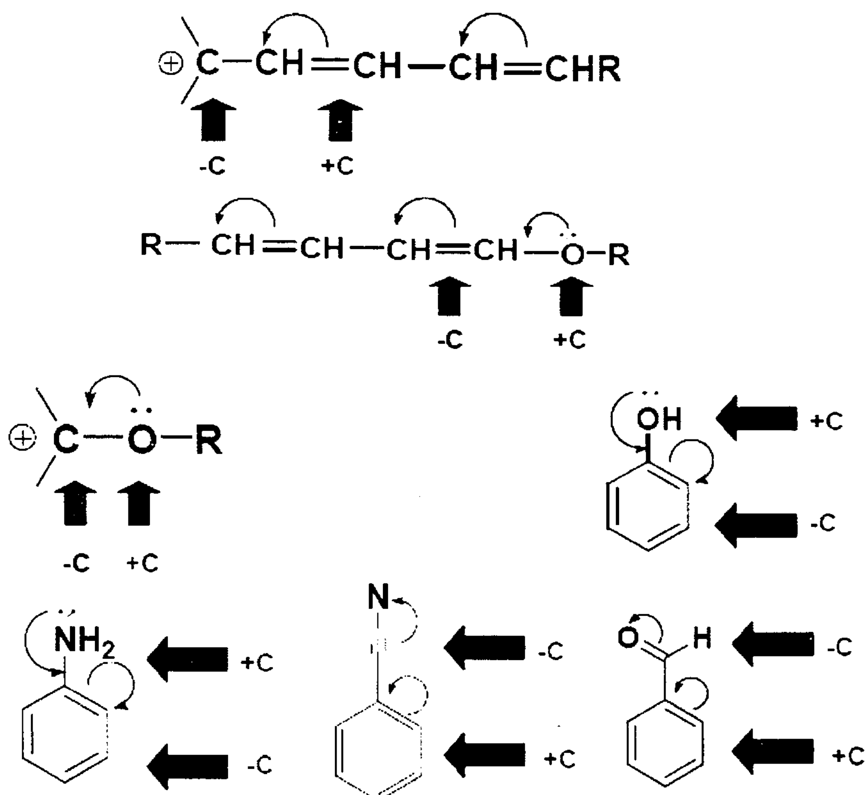
2.3.2 Phân loại và đặc điểm của hiệu ứng liên hợp

Tùy thuộc vào bản chất, các nhóm thế có khả năng cho hiệu ứng liên hợp được chia thành hai nhóm:

- Các nhóm thế có khả năng tham gia vào hệ liên hợp và hút điện tử π của hệ liên hợp về phía mình được gọi là các nhóm thế có hiệu ứng liên hợp âm, ký hiệu là –C. Các nhóm thế cho hiệu ứng –C thông thường là các nhóm chưa no, chứa liên kết đôi hay liên kết ba trong phân tử với các nguyên tử có độ âm điện lớn hơn carbon như oxygen, nitrogen. Thường gặp nhất là các nhóm: $-NO_2$, –CHO, –C≡N, –COR, –COOH, –CONHR... Nguyên tử carbon mang điện tích dương trong cation khi liên kết với một hệ liên hợp cũng được cho là có hiệu ứng –C, do trên nguyên tử carbon này vẫn còn một orbital p trống và orbital này vẫn có khả năng xen phủ với các orbital p của hệ liên hợp để tạo thành một hệ orbital p chung. Ngoài ra, những nhóm thế này đồng thời còn cho hiệu ứng cảm ứng hút điện tử –I dọc theo trục của liên kết σ, và dĩ nhiên là nhóm thế hút điện tử nói chung.

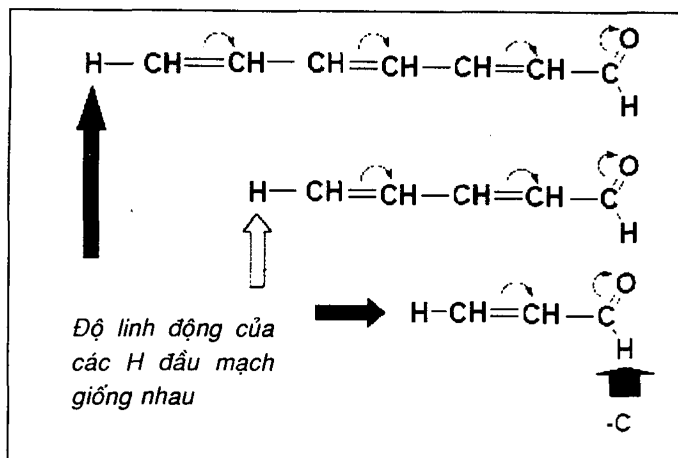
- Các nhóm thế có khả năng tham gia vào hệ liên hợp và nhường điện tử trên orbital p của mình cho hệ liên hợp được là các nhóm thế cho hiệu ứng liên hợp dương, ký hiệu là +C. Các nhóm thế cho hiệu ứng +C thông thường vẫn còn một đôi điện tử tự do trên orbital p. Do đôi điện tử này chưa tham gia liên kết, nên rất linh động và có khả năng di chuyển đến chỗ các điện tử π của hệ liên hợp, làm cho hệ điện tử này được giải tỏa đều trên toàn bộ hệ liên hợp. Thường gặp nhất là các nhóm: –O–, –S–, –OH, –OR, –SH, –SR, $-NH_2$, –NHR, –X (halogen)... Cần lưu ý các nhóm thế này đồng thời có hiệu ứng cảm ứng hút điện tử -I dọc theo trục của liên kết σ. Thông thường, hiệu ứng +C của các nhóm thế này lên hệ liên hợp có ảnh hưởng nhiều hơn, và các nhóm thế này nói chung là có tính chất đẩy điện tử. Riêng dãy halogen, hiệu ứng –I có ảnh hưởng mạnh hơn nên lại là nhóm thế có tính chất hút điện tử, mặc dù vẫn có hiệu ứng +C.

Cần lưu ý khi nói về hiệu ứng liên hợp nghĩa là luôn có sự tương tác giữa hai phần trong phân tử. Cho dù các nhóm thế như $-NO_2$, $-CHO$, $-C{\equiv}N$ hay như $-O-$, $-S-$, $-OH$, $-OR$, $-SH$, *nếu không liên kết với một hệ liên hợp thì không thể nói các nhóm thế này sẽ gây ra hiệu ứng liên hợp*. Ngoài hệ liên hợp hình thành bởi các liên kết đôi và liên kết đơn xen kẽ, các orbital trống của carbocation và orbital p chứa đôi điện tử tự do của các nhóm thế có khả năng cho hiệu ứng +C cũng được xem là trường hợp đặc biệt của hệ liên hợp. Trong phân tử, nếu phần này có hiệu ứng –C thì phần còn lại của hệ liên hợp sẽ có hiệu ứng +C và ngược lại. Trong một số trường hợp, đặc biệt là các hợp chất chứa vòng benzene, một nhóm thế có thể cho hiệu ứng liên hợp +C hay –C còn tùy thuộc vào bản chất của phần phân tử liên kết với nó. Nếu vòng benzene liên kết với một nhóm thế có khả năng cho hiệu ứng –C như –CHO, vòng benzene sẽ cho hiệu ứng +C. Ngược lại, nếu nhóm thế trên vòng benzene là $-NH_2$ có hiệu ứng +C, vòng benzene lại là nhóm thế có hiệu ứng –C.



Khi nghiên cứu về đặc điểm của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử có khả năng hình thành hiệu ứng liên hợp trong phân tử hợp chất hữu cơ, kết quả thực nghiệm đã cho thấy hiệu ứng liên hợp thông thường có một số quy luật và đặc điểm như sau:

- Trong các nhóm thế cho hiệu ứng +C, nhóm thế chứa nguyên tử mang điện tích âm sẽ có hiệu ứng đẩy điện tử mạnh hơn trường hợp nguyên tử tương tự mà không tích điện. Ví dụ nhóm thế $-O^-$ cho hiệu ứng +C mạnh hơn trường hợp nhóm –OH. Tương tự như vậy, trong các nhóm thế cho hiệu ứng –C với các nguyên tử tương tự nhau, nhóm nào có điện tích dương sẽ cho hiệu ứng –C mạnh hơn trường hợp không tích điện. Ví dụ nhóm $-CH{=}O^+$ cho hiệu ứng –C mạnh hơn nhóm –CH=O.
- Đối với các nhóm thế có hiệu ứng –C, nhóm nào chứa các nguyên tử có độ âm điện lớn hơn thì khả năng hút điện tử của hệ liên hợp theo hiệu ứng –C sẽ mạnh hơn. Ví dụ trật tự giảm dần hiệu ứng –C của các nhóm thế sau đây khi liên kết với một hệ liên hợp là: $-CH{=}O > -CH{=}NCH_3 > -CH{=}CH_2$.
- Đối với các nhóm thế cho hiệu ứng +C, trong một chu kỳ của bảng hệ thống tuần hoàn, do sự biến đổi về độ âm điện của các nguyên tử trong nhóm thế tương ứng, *hiệu ứng +C* sẽ *giảm dần từ trái qua phải của chu kỳ*. Ví dụ trật tự giảm dần hiệu ứng +C của các nhóm thế sau đây là: $-N(CH_3)H > -OCH_3 > -F$. Trong một phân nhóm chính của bảng hệ thống tuần hoàn, do sự biến đổi về kích thước orbital chứa đôi điện tử tự do, *hiệu ứng +C của các nhóm thế tương ứng sẽ giảm dần khi đi từ trên xuống dưới phân nhóm.* Ví dụ trật tự giảm dần hiệu ứng +C của các nhóm thế sau đây là: –F > –Cl > –Br > –I, $-OCH_3 > -SCH_3 > -SeCH_3$.
- Khác với hiệu ứng cảm ứng (có tác dụng giảm mạnh khi kéo dài mạch liên kết σ truyền ảnh hưởng của hiệu ứng), hiệu ứng liên hợp hầu như không thay đổi đáng kể khi kéo dài mạch liên hợp. Ví dụ xét các hợp chất aldehyde không no sau đây, do hiệu ứng hút điện tử –C của nhóm –CHO, nguyên tử hydrogen cuối mạch sẽ trở nên linh động. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy độ linh động của các nguyên tử hydrogen đầu mạch trong các trường hợp này hầu như khác nhau không đáng kể, chứng tỏ tác dụng từ hiệu ứng –C của nhóm –CHO không bị giảm đi khi kéo dài mạch liên hợp.



- Hiệu ứng liên hợp chỉ xảy ra khi có sự xen phủ của các orbital p ở các nguyên tử chứa đôi điện tử tự do với các orbital p của các liên kết π trong hệ liên hợp. Sự xen phủ này đã giúp hình thành một 'con đường' để các điện tử trên các orbital p này dịch chuyển dưới tác dụng của các nhóm thế gây ra hiệu ứng liên hợp. Trong trường hợp trục của các orbital song song với nhau, sự xen phủ giữa các orbital này sẽ thuận lợi nhất, và hiệu ứng liên hợp của các nhóm thế có ảnh hưởng lớn nhất. Tuy nhiên, vì một lý do gì đó, chẳng hạn như có mặt các nhóm thế có kích thước cồng kềnh, trục của các orbital trong hệ liên hợp không còn song song với nhau. Trong trường hợp này, các orbital trong hệ liên hợp khó xen phủ với nhau hơn và sẽ làm giảm tác dụng của hiệu ứng liên hợp. Vấn đề này sẽ được trình bày chi tiết hơn ở các phần tiếp theo liên quan đến hiệu ứng không gian.

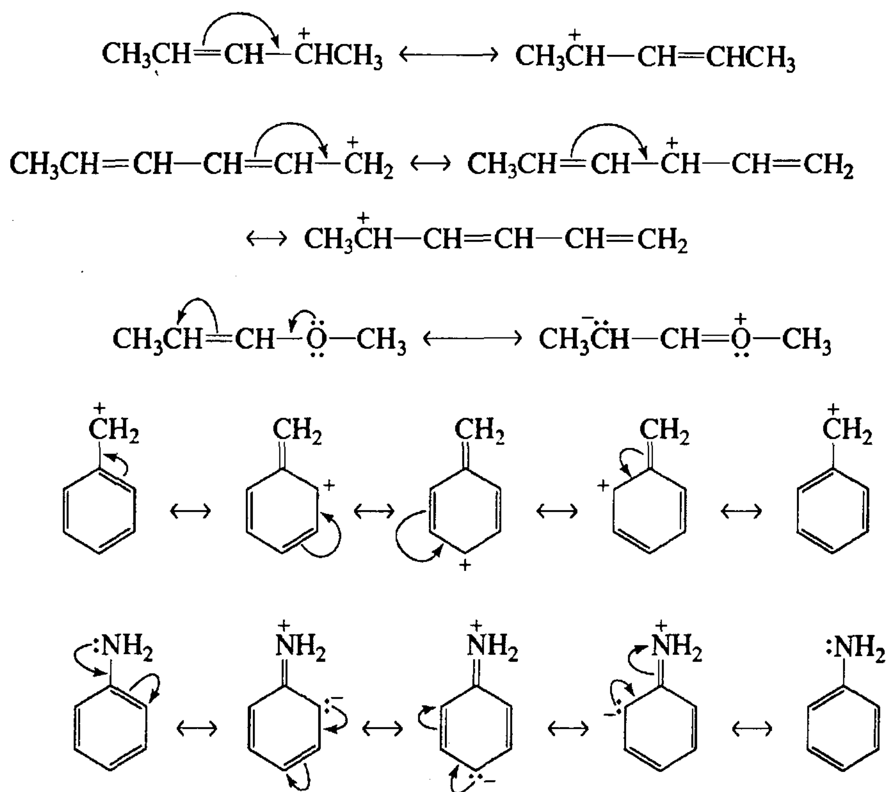
2.3.3 Hiệu ứng liên hợp và thuyết cộng hưởng

Để giải thích hiện tượng dịch chuyển các điện tử π hoặc điện tử tự do trên orbital p của hệ liên hợp, một số tài liệu tham khảo còn sử dụng thuyết cộng hưởng. Trong đó, thuật ngữ 'hiệu ứng cộng hưởng', ký hiệu là R (*resonance effect*) hoặc 'hiệu ứng mesomer, ký hiệu là M (*mesomeric effect*), đã được sử dụng thay cho thuật ngữ 'hiệu ứng liên hợp' (*conjugation effect*). Cần lưu ý đây chỉ là các *tên gọi khác nhau của cùng một hiện tượng*, vì vậy có thể vận dụng các cách biểu diễn

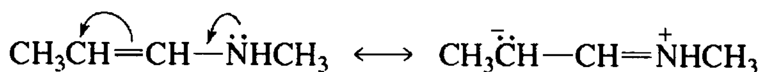
khác nhau của hiện tượng này cho phù hợp với từng trường hợp cụ thể. Trong một số trường hợp, sử dụng lý thuyết về hiệu ứng liên hợp sẽ thuận lợi hơn trong việc giải thích các dữ kiện thực nghiệm. Trong một số trường hợp khác, sử dụng lý thuyết về hiệu ứng cộng hưởng sẽ thuận lợi hơn, mặc dù vẫn có thể sử dụng lý thuyết về hiệu ứng liên hợp cho những trường hợp này. Sự di chuyển điện tử trong hiện tượng cộng hưởng cũng được biểu diễn bằng mũi tên cong như được sử dụng trong khái niệm hiệu ứng liên hợp, chỉ rõ vị trí và chiều dịch chuyển của các điện tử tương ứng trong hệ liên hợp.

Sự dịch chuyển điện tử sẽ hình thành các cấu trúc cộng hưởng giới hạn, trong đó đôi điện tử π hay đôi điện tử tự do p bị dịch chuyển hẳn về phía một nguyên tử, hình thành các trung tâm có điện tích âm và điện tích dương phân bố ở các vị trí tương ứng. Tuy nhiên, cần lưu ý đây chỉ là cách biểu diễn các công thức cộng hưởng giới hạn, thực tế các đôi điện tử không bị dịch chuyển hẳn về một phía mà vẫn được giải tỏa trên hệ liên hợp. Công thức thực tế là trung gian giữa các công thức cộng hưởng giới hạn. Nghĩa là các công thức cộng hưởng giới hạn này chỉ tồn tại trên trang giấy mà không tồn tại trong thực tế. Các mũi tên hai chiều được đặt giữa các công thức cộng hưởng để biểu diễn các sự phân bố điện tử khác nhau, không phải biểu diễn các hợp chất khác nhau trong một cân bằng hóa học. Khi biểu diễn các công thức cộng hưởng, phải tuân theo những nguyên tắc sau đây:

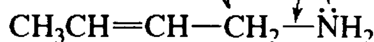
- Trong hiện tượng cộng hưởng, các nguyên tử không di chuyển, chỉ có sự di chuyển của các điện tử π và điện tử tự do p về phía nguyên tử có độ âm điện lớn hơn.
- Tổng số điện tử trong phân tử, kể cả tổng số điện tử liên kết hoặc không liên kết phải không đổi trong các cách biểu diễn khác nhau.
- Tất cả các công thức cộng hưởng đều phải có cấu trúc đúng theo quy định biểu diễn công thức Lewis, nghĩa là không một nguyên tử nào trong công thức có vượt quá số điện tử tối đa cho phép.

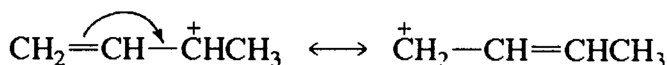


Khi giải thích hiện tượng dịch chuyển các điện tử π hoặc điện tử tự do trên orbital p của hệ liên hợp bằng hiệu ứng cộng hưởng, cần lưu ý nếu nguyên tử chứa orbital p có đôi điện tử tự do hay orbital p trống không liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon sp^2 mà liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon sp^3 thì không biểu diễn được các công thức cộng hưởng. Nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa sp^3 không thể nhận thêm điện tử vì không thể hình thành năm liên kết xung quanh một nguyên tử carbon. Nếu sử dụng khái niệm 'hiệu ứng liên hợp', đây chính là trường hợp hệ liên hợp đã bị gián đoạn, các orbital p liên quan đã không còn ở cạnh nhau và do đó không thể xen phủ với nhau được. Dĩ nhiên các điện tử π hay điện tử tự do trên orbital p sẽ không thể di chuyển như ở trường hợp một hệ liên hợp không bị gián đoạn.

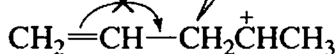


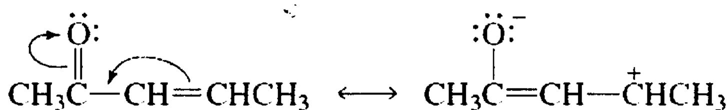
không nhận điện tử



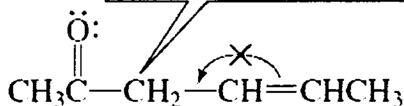


không nhận điện tử



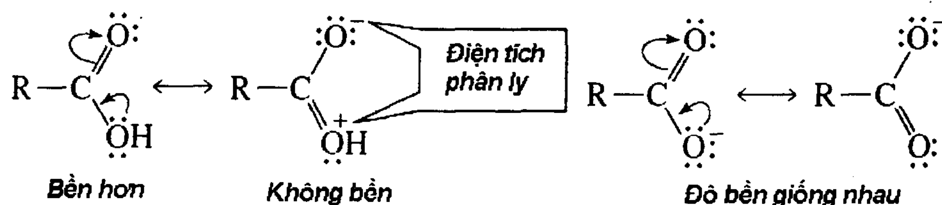


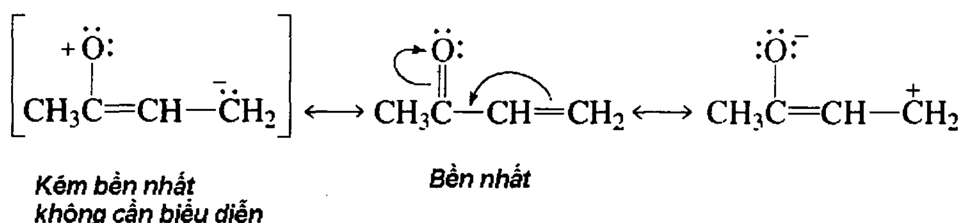
không nhận điện tử

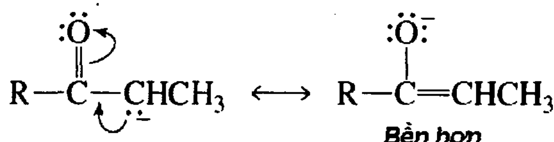


Có thể biểu diễn được các công thức cộng hưởng khác nhau, tuy nhiên không phải tất cả các cấu trúc cộng hưởng đều có đóng góp như nhau cho cấu trúc thật sự của phân tử. Trong những dạng công thức cộng hưởng, dạng nào bền hơn sẽ có đóng góp nhiều hơn và giống với cấu trúc thật sự của phân tử hơn. Thông thường, một cấu trúc cộng hưởng sẽ bền hơn nếu: (i) Có số liên kết cộng hóa trị nhiều nhất, (ii) có các nguyên tử với lớp điện tử ngoài cùng được điền đầy, (iii) không mang điện tích, hoặc có sự phân ly điện tích thành trung tâm tích điện âm và trung tâm tích điện dương là ít nhất. Trong các cấu trúc cộng hưởng có tích điện, nếu hai trung tâm tích điện cùng dấu càng xa nhau thì cấu trúc tương ứng càng bền. Ngược lại, nếu hai trung tâm tích điện khác dấu càng xa nhau thì cấu trúc cộng hưởng sẽ kém bền.

Nếu điện tích dương phân bố trên nguyên tử có độ âm điện càng lớn, cấu trúc cộng hưởng tương ứng càng kém bền. Ngược lại, cấu trúc cộng hưởng càng bền nếu điện tích âm phân bố trên nguyên tử có độ âm điện càng lớn.

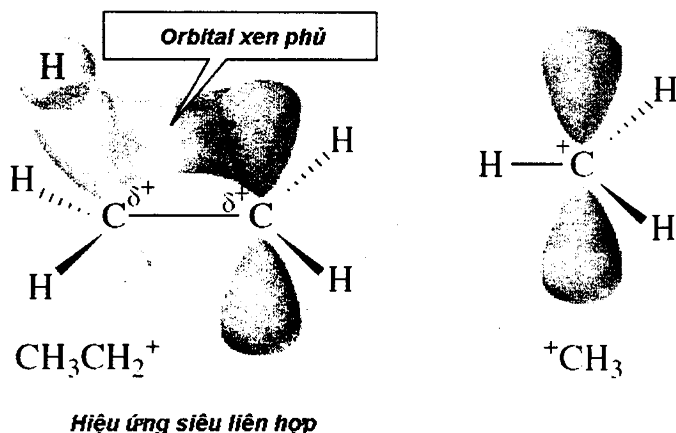






2.4 HIỆU ỨNG SIÊU LIÊN HỢP

Các kết quả thực nghiệm cho thấy rằng các gốc alkyl như $-CH_3$ hay $-CH_2R$ có tác dụng đẩy điện tử không chỉ theo hiệu ứng cảm ứng +I như đã trình bày trước đây. Khi các nhóm thế này ở vị trí α so với một nguyên tử carbon có orbital p gồm có các carbocation, các liên kết đôi C=C (trong các alkene hay vòng thơm) và liên kết ba C≡C, thì sẽ có thêm tác dụng đẩy điện tử có tính chất khác với hiệu ứng cảm ứng +I. Khả năng đẩy điện tử theo hiệu ứng +I của các gốc alkyl tăng dần theo trật tự: $-CH_3 < -CH_2CH_3 < -CH(CH_3)_2 < -C(CH_3)_3$. Tuy nhiên, nhiều dữ liệu thực nghiệm cho thấy khả năng đẩy điện tử lại giảm dần theo trật tự ngược lại so với hiệu ứng +I: $-CH_3 > -CH_2CH_3 > -CH(CH_3)_2 > -C(CH_3)_3$. Điều này chứng tỏ sự có mặt của một hiệu ứng đẩy điện tử khác.



Hình 2.5 *Hiệu ứng siêu liên hợp của nhóm* $-CH_3$ *trong cation* $CH_3CH_2^+$ *và cation* CH_3^+ *không có tính chất này*

Hiệu ứng này do có một phần tương tự với hiệu ứng liên hợp (*conjugation effect*), nên được đặt tên là hiệu ứng siêu liên hợp (*hyperconjugation effect*), trong trường hợp này là hiệu ứng siêu liên hợp dương đẩy điện tử, được ký hiệu bằng +H. Trong đó, một phần của orbital chứa đôi điện tử trong liên kết C–H ở nhóm $-CH_3$ có khả năng xen phủ với orbital p ở nguyên tử carbon α, và đôi điện tử này có khả năng dịch chuyển về phía các orbital p của carbocation hay của hệ liên hợp tương ứng. Do nhóm $-CH_3$ có thể quay tự do xung quanh liên kết đơn C–C nên cả ba liên kết C–H đều có tính chất này. Số lượng nguyên tử hydrogen ở carbon α càng nhiều thì hiệu ứng +H có ảnh hưởng càng lớn.

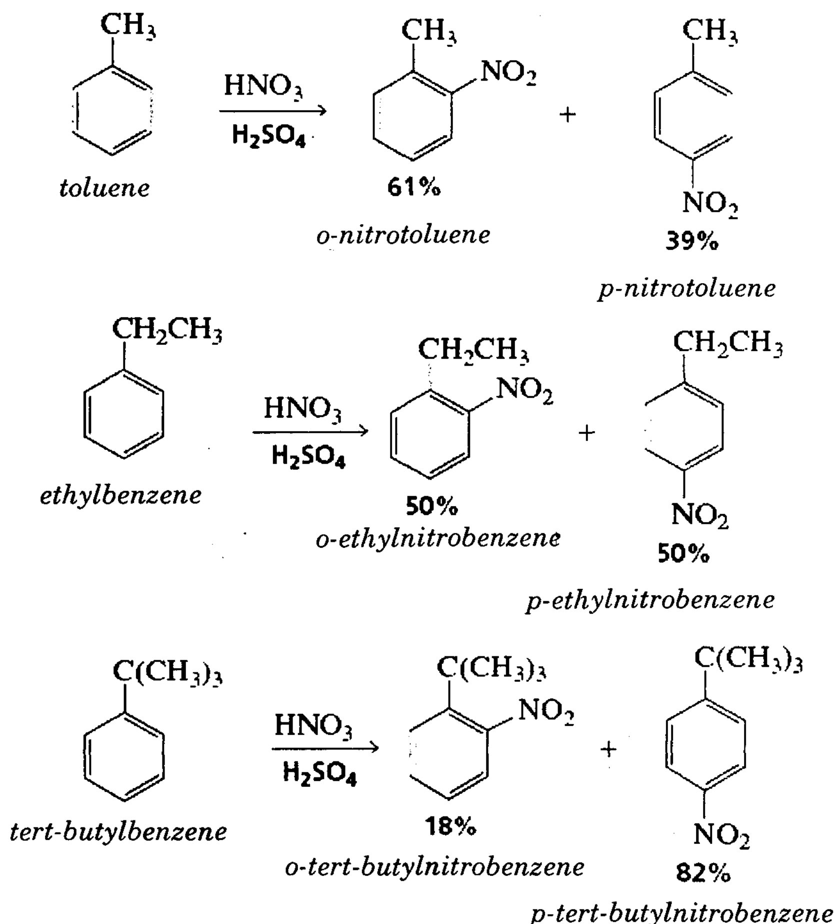
Thực nghiệm cũng cho thấy khi nhóm $-CH_3$ hay $-CH_2R$ khi liên kết trực tiếp với các liên kết đôi C=O và C=N thì hầu như không còn tính chất đẩy điện tử theo hiệu ứng siêu liên hợp dương này. Ngoài ra, khi thay ba nguyên tử hydrogen trong các nhóm thế có khả năng gây ra hiệu ứng siêu liên hợp +H nói trên bằng ba nguyên tử fluorine, sẽ xuất hiện một loại hiệu ứng hút điện tử khác với hiệu ứng –I, được gọi là hiệu ứng siêu liên hợp âm và ký hiệu là –H. Tuy nhiên, việc nghiên cứu ảnh hưởng của hiệu ứng siêu liên hợp âm không phổ biến bằng trường hợp siêu liên hợp dương.

2.5 HIỆU ỨNG KHÔNG GIAN VÀ HIỆU ỨNG *ORTHO*

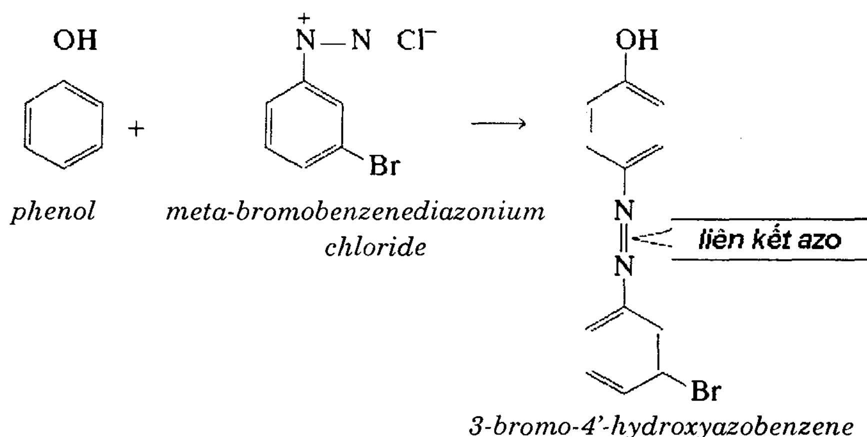
Ngoài các hiệu ứng điện tử liên quan đến khả năng đẩy hay hút điện tử đã trình bày ở những phần trước, trong hóa hữu cơ còn có một loại hiệu ứng khác liên quan đến kích thước của các nhóm thế trong không gian. Các nhóm thế có kích thước không gian cồng kềnh thường có ảnh hưởng đáng kể lên các tính chất vật lý, tính chất hóa học, khả năng phản ứng và hướng tham gia phản ứng của nhiều hợp chất hữu cơ. Ảnh hưởng này được gọi là hiệu ứng không gian (*steric effect*). Trong một số trường hợp, ảnh hưởng của hiệu ứng không gian lên khả năng phản ứng cũng như hướng phản ứng thậm chí còn quan trọng hơn ảnh hưởng của các hiệu ứng điện tử. Dựa vào bản chất tác dụng của các nhóm thế có kích thước cồng kềnh nói trên, có thể chia các hiệu ứng không gian thành nhiều loại khác nhau như sau:

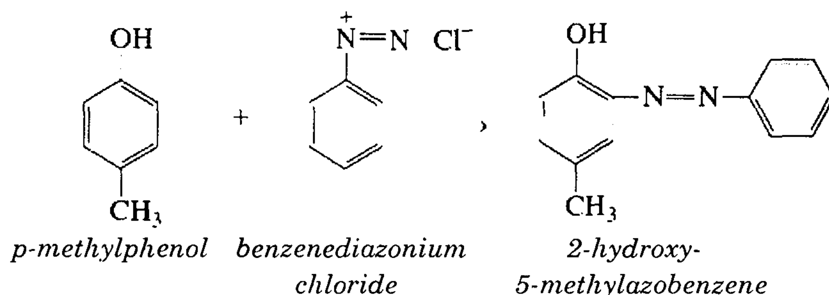
- Trong một số trường hợp, các nhóm thế có kích thước lớn gây ra sự cản trở một nhóm chức hay một vị trí nào đó trong phân tử, làm cho chúng khó tham gia phản ứng hóa học. Người ta gọi ảnh hưởng này là hiệu ứng không gian loại một. Đây là loại hiệu ứng không gian thường gặp, có ảnh hưởng đáng kể lên khả năng phản ứng và hướng phản ứng trong nhiều trường hợp.
- Trong một số trường hợp khác, các nhóm thế có kích thước cồng kềnh, làm cho một hệ liên hợp bị biến đổi theo hướng trục của các orbital p không còn song song với nhau. Sự xen phủ của các orbital trong trường hợp này trở nên khó khăn, và tính chất của hệ liên hợp sẽ thay đổi đáng kể. Người ta gọi ảnh hưởng này là hiệu ứng không gian loại hai.
- Trong một số trường hợp đặc biệt, các nhóm thế ở vị trí *ortho* với nhau trong vòng benzene gây ra những ảnh hưởng không theo một quy luật nhất định nào cả, khác hoàn toàn với trường hợp nhóm thế ở vị trí meta hay *para*. Tính chất vật lý và cả tính chất hóa học đều bị ảnh hưởng đáng kể. Người ta gọi ảnh hưởng này là hiệu ứng *ortho*. Đây là một tổ hợp phức tạp của nhiều yếu tố, có thể cùng hỗ trợ cho nhau hay có ảnh hưởng ngược nhau: (i) Hiệu ứng không gian loại một, (ii) hiệu ứng không gian loại hai, (iii) hiệu ứng cảm ứng, và (iv) liên kết hydrogen. Tùy từng trường hợp cụ thể mà một hay nhiều hơn một trong bốn yếu tố nói trên là nguyên nhân của hiệu ứng *ortho*. Các kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy hiệu ứng không gian kết hợp với hiệu ứng *ortho* có ảnh hưởng đáng kể trong nhiều trường hợp.

Có thể tác dụng của các hiệu ứng này cùng hướng với các hiệu ứng điện tử, giúp cho việc giải thích các dữ kiện thực nghiệm dễ dàng hơn. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp các hiệu ứng này có tác dụng ngược với ảnh hưởng của các hiệu ứng điện tử, và việc giải thích các dữ kiện thực nghiệm trở nên phức tạp hơn. Phải xét ảnh hưởng của từng loại hiệu ứng khác nhau trong từng trường hợp cụ thể. Phần tiếp theo trong chương này sẽ trình bày nhiều ví dụ liên quan đến ảnh hưởng của các hiệu ứng lên tính acid – base của các hợp chất hữu cơ cũng như ảnh hưởng lên độ bền của các cation, anion và gốc tự do. Ảnh hưởng của các loại hiệu ứng không gian cũng như hiệu ứng điện tử lên khả năng phản ứng và hướng phản ứng sẽ được trình bày chi tiết ở các chương tiếp theo. Trong phần này chỉ giới thiệu một số ví dụ đơn giản để có cái nhìn tổng quát về ảnh hưởng của hiệu ứng không gian trong một số phản ứng thường gặp.



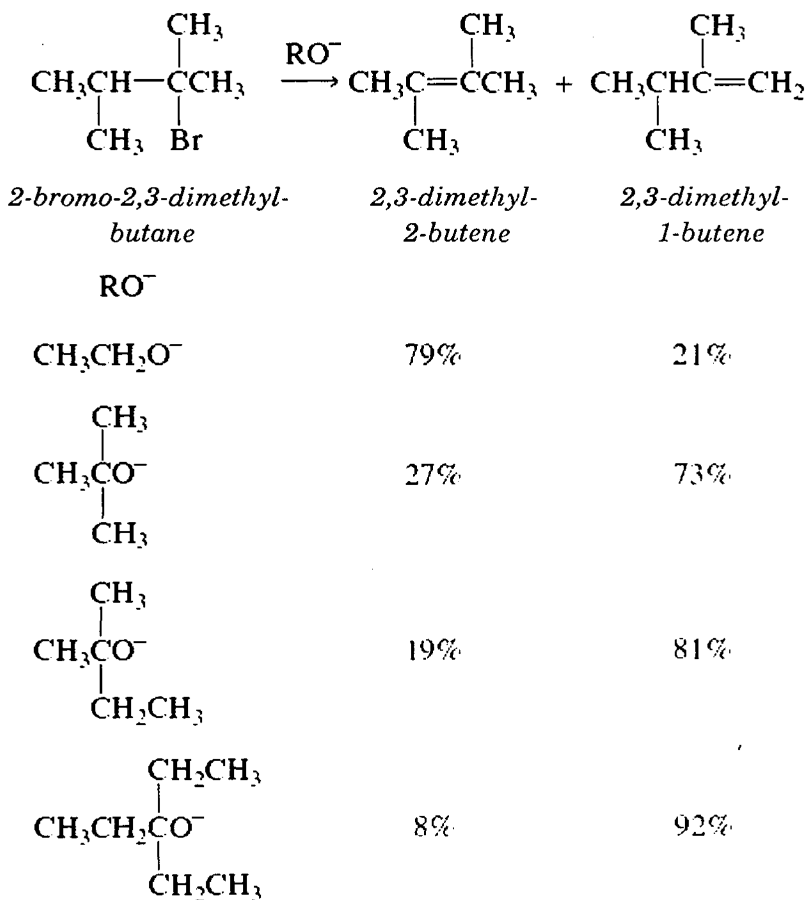
Phản ứng nitro hóa các dẫn xuất alkyl benzene có khả năng hình thành sản phẩm thế ở vị trí *ortho* và vị trí *para*. Tác nhân nitro hóa trong trường hợp này tấn công ưu tiên vào vị trí nào sẽ phụ thuộc đáng kể vào kích thước không gian của nhóm alkyl trong vòng benzene. Đối với nhóm alkyl có kích thước nhỏ là $-CH_3$ trong toluene, sản phẩm thế ở vị trí *ortho* chiếm ưu thế. Tuy nhiên, khi kích thước nhóm alkyl tăng dần, do ảnh hưởng của hiệu ứng không gian, khả năng phản ứng thế ở vị trí *ortho* trở nên khó khăn hơn. Sản phẩm thế ở vị trí *para* ít bị cản trở về mặt không gian so với vị trí *ortho* nên sẽ là sản phẩm chiếm tỷ lệ cao hơn. Chi tiết về đặc điểm cơ chế của phản ứng này sẽ được trình bày ở chương 'Cơ chế phản ứng' và 'Các hợp chất hydrocarbon thơm'.





Một ví dụ khác về ảnh hưởng của hiệu ứng không gian là phản ứng ghép đôi azo giữa một hợp chất muối diazonium và một hợp chất thơm. Các đặc điểm về cơ chế phản ứng sẽ được giới thiệu ở chương 'Các hợp chất amine-diazonium'. Khác với tác nhân nitro hóa ở ví dụ nói trên có kích thước không gian tương đối nhỏ nên vẫn có thể tấn

công dễ dàng vào vị trí *ortho*, tác nhân muối diazonium có kích thước lớn hơn đáng kể. Do đó tác nhân này chủ yếu sẽ tấn công vào vị trí *para* ít bị cản trở hơn về mặt không gian của vòng thơm. Chỉ trong trường hợp vị trí *para* không còn tự do, tác nhân muối diazinium mới có thể tấn công vào vị trí *ortho*.



Hiệu ứng không gian còn có thể gây ra do cả phía tác chất và phía các tác nhân sử dụng trong phản ứng. Ví dụ khi thực hiện phản ứng tách loại dẫn xuất 2-bromo-2,3-dimethylbutane bằng một base, hình thành một hỗn hợp hai alkene là 2,3-dimethyl-2-butene và 2,3-diemthyl-1-butene. Các đặc điểm cơ chế của phản ứng tách loại này sẽ được trình bày chi tiết ở chương 'Cơ chế phản ứng' và chương 'Các dẫn xuất halogen hợp chất cơ magnesium'. Sản phẩm alkene có liên kết đôi chứa nhiều nhóm thế sẽ bền hơn và dễ hình thành hơn trong

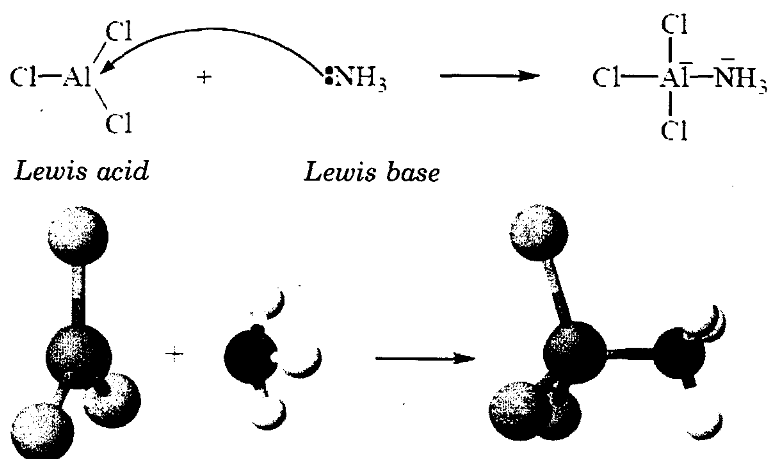
trường hợp không bị cản trở về mặt không gian. Tuy nhiên, khi kích thước của tác nhân base sử dụng trong phản ứng tăng lên, sự tấn công vào nguyên tử hydrogen giữa mạch bị cản trở bởi yếu tố không gian của nhiều nhóm alkyl. Vì vậy, khi đó phản ứng lại ưu tiên theo hướng tấn công vào nguyên tử hydrogen đầu mạch để hình thành sản phẩm alkene đầu mạch.

2.6 ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC HIỆU ỨNG LÊN TÍNH ACID-BASE

2.6.1 Giới thiệu về các acid và base hữu cơ

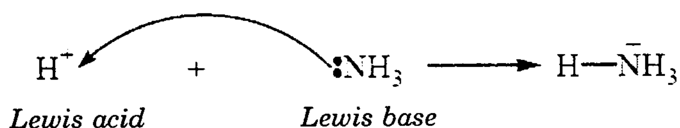
Các lý thuyết về acid và base nói chung đã được trình bày chi tiết trong các giáo trình 'Hóa đại cương'. Phần này chỉ nhắc lại các khái niệm cơ bản và những vấn đề liên quan đến các acid và base hữu cơ.

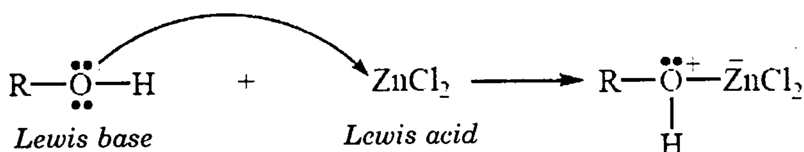
- Theo định nghĩa cổ điển của Arrhenius, acid là những chất có khả năng cho proton H^+, và base là những chất có khả năng cho anion hydroxyl OH^-.
- Theo định nghĩa của Brönsted–Lowry, acid là những chất có khả năng cho proton H^+, và base là những chất có khả năng nhận proton.
- Theo định nghĩa của Lewis, acid là những chất có khả năng nhận đôi điện tử tự do của base, và base là những chất có khả năng cho đôi điện tử tự do (H.2.6).

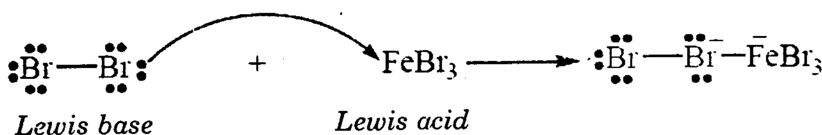


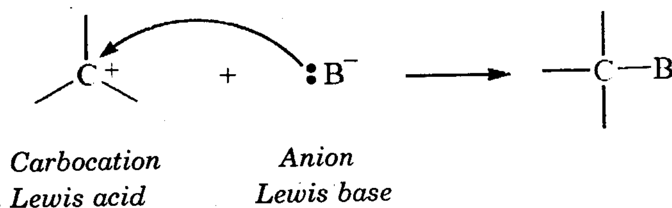
Hình 2.6 *Tương tác acid-base theo định nghĩa Lewis*

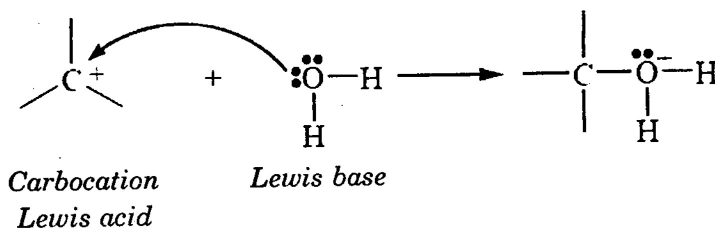
Định nghĩa các acid và base theo Lewis có tính chất tổng quát hơn và ngày nay đang được sử dụng rộng rãi. Theo định nghĩa này, các acid và base dạng Lewis có thể bao gồm nhiều loại khác nhau, từ các nguyên tử trung hòa đến các ion hình thành trong các phản ứng hữu cơ. Theo định nghĩa này, rất nhiều phản ứng trong hóa hữu cơ thuộc loại phản ứng thế và phản ứng cộng theo cơ chế ion đều có thể xem là quá trình tương tác acid-base theo định nghĩa Lewis. Các đặc điểm về cơ chế của những phản ứng này sẽ được trình bày chi tiết ở các chương tiếp theo. Sau đây là một số ví dụ để có cái nhìn tổng quát về các acid và base theo định nghĩa Lewis thường gặp trong hóa hữu cơ, trong đó mũi tên cong chỉ chiều chuyển dịch của đôi điện tử tự do:

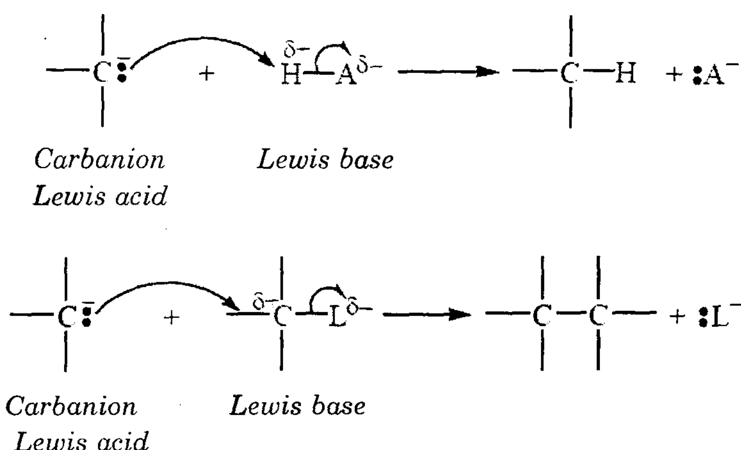




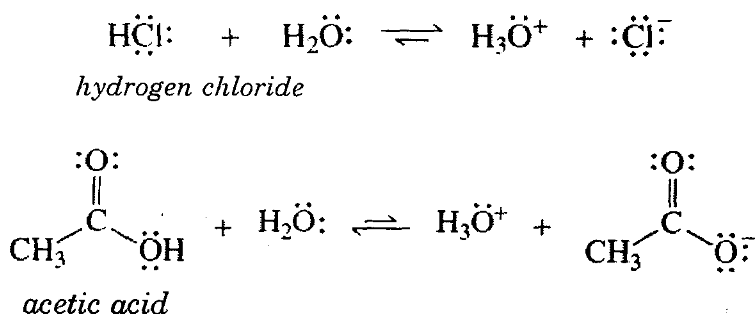




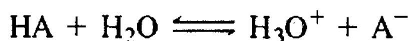




Khi hòa tan một acid vô cơ mạnh như khí hydrogen chloride (HCl) vào nước thành hydrochloric acid, hầu hết các phân tử HCl đều phân ly thành các cation và anion tương ứng, trong dung dịch acid hầu như không còn phân tử HCl trung hòa. Tuy nhiên, hầu hết các acid hữu cơ thường gặp trong thực tế không phải là acid mạnh dễ phân ly như các acid vô cơ HCl hay H_2SO_4. Hòa tan các acid hữu cơ thông thường vào nước, ví dụ như trường hợp acetic acid, chỉ một phần các phân tử acid bị phân ly thành các cation và anion, rất nhiều phân tử acid vẫn tồn tại ở dạng trung hòa trong dung dịch. Các trường hợp này được biểu diễn bằng các cân bằng sau đây, trong đó mũi tên dài hơn chỉ chiều chuyển dịch cân bằng.



Để xác định một cân bằng dịch chuyển sang phải hay sang trái, người ta sử dụng hằng số cân bằng (*equilibrium constant*), thường được ký hiệu là K_{eq}. Ví dụ đối với cân bằng sau đây, hằng số cân bằng sẽ là tỷ lệ tích số nồng độ (mol/l) của các sản phẩm trên tích số nồng độ của các tác chất:



$$HA + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + A^-$$

$$K_{eq} = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[H_2O][HA]}$$

Thông thường khả năng phân ly của một acid hữu cơ được xác định trong dung dịch loãng, nồng độ của nước hầu như thay đổi không đáng kể nên được xem là hằng số. Khả năng phân ly của các acid sẽ được đặc trưng bằng hằng số phân ly acid (*acid dissociation constant*), thường được ký hiệu là K_a. Hằng số phân ly acid càng lớn, tính acid càng mạnh, nghĩa là khả năng cho proton của acid càng cao. Ví dụ trong hai cân bằng nói trên, hydrochloric acid có K_a = 107, mạnh hơn nhiều lần so với acetic acid chỉ có $K_a = 1{,}74\times10^{-5}$. Với mục đích sử dụng tiện lợi hơn, người ta thường dùng thông số pK_a thay cho K_a. Các acid có pK_a càng nhỏ sẽ có tính acid càng mạnh và ngược lại, acid có pK_a càng lớn sẽ có tính acid càng yếu.

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} = K_{eq}[H_2O] \qquad pK_a = -\log K_a$$

Thông thường, dựa vào giá trị pK_a xác định được bằng thực nghiệm, độ mạnh hay yếu của các acid được phân loại như sau:

- $pK_a < 1$: Tính acid rất mạnh
- $pK_a = 1 - 5$: Tính acid trung bình
- $pK_a = 5 - 15$: Tính acid yếu
- $pK_a > 15$: Tính acid rất yếu

Khi một acid phân ly sẽ cho proton và phần còn lại được gọi là base liên hợp với acid đó (*conjugate base*). Tương tự như vậy, một base khi nhận proton từ acid sẽ hình thành một acid liên hợp với base đó (*conjugate acid*). Một acid càng mạnh thì base liên hợp với nó có tính base càng yếu, và một base càng mạnh thì acid liên hợp với nó có tính acid cũng càng yếu. Trật tự so sánh tính acid của một số acid thường gặp dựa trên giá trị pK_a được trình bày ở bảng 2.1. Sự so sánh tương đối về tính acid và base sẽ được giải thích dựa trên các loại hiệu ứng điện tử hoặc hiệu ứng không gian có mặt trong cấu trúc của các hợp chất tương ứng. Bên cạnh đó, tính acid và base còn phụ thuộc vào nhiệt độ và bản chất dung môi sử dụng. Vấn đề này sẽ được trình bày trong những phần tiếp theo.

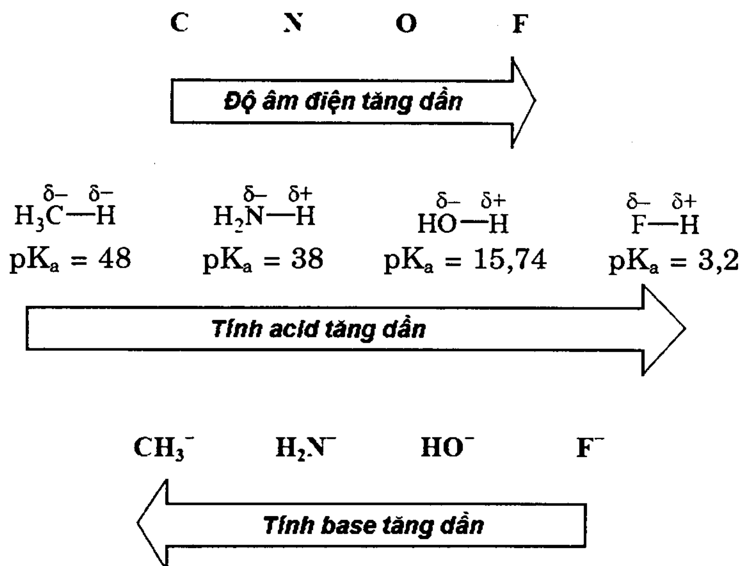
Bảng 2.1 *So sánh tính acid của một số acid thường gặp*

Acid	pK_a	Base liên hợp
$HSbF_6$	< –12	SbF_6^-
HI	–10	I^-
H_2SO_4	–9	HSO_4^-
HBr	–9	Br^-
HCl	–7	Cl^-
$C_6H_5SO_3H$	–6,5	$C_6H_5SO_3^-$
$(CH_3)_2O^+H$	–3,8	$(CH_3)_2O$
$(CH_3)_2C{=}O^+H$	–2,9	$(CH_3)_2C{=}O$
$CH_3O^+H_2$	–2,5	CH_3OH
H_3O^+	–1,74	H_2O
HNO_3	–1,4	NO_3^-
CF_3CO_2H	0,18	$CF_3CO_2^-$
HF	3,2	F^-
H_2CO_3	3,7	HCO_3^-
CH_3CO_2H	4,75	$CH_3CO_2^-$
$CH_3COCH_2COCH_3$	9,0	$CH_3COCH^-COCH_3$
NH_4^+	9,2	NH_3
C_6H_5OH	9,9	$C_6H_5O^-$
HCO_3^-	10,2	CO_3^{2-}
$CH_3NH_3^+$	10,6	CH_3NH_2
H_2O	15,74	HO^-
CH_3CH_2OH	16	$CH_3CH_2O^-$
$(CH_3)_3COH$	18	$(CH_3)_3CO^-$
CH_3COCH_3	19,2	$^-CH_2COCH_3$
$HC{\equiv}CH$	25	$HC \equiv C^-$
H_2	35	H^-
NH_3	38	NH_2^-
$CH_2{\equiv}CH_2$	44	$CH_2 = CH^-$
CH_3CH_3	50	$CH_3CH_2^-$

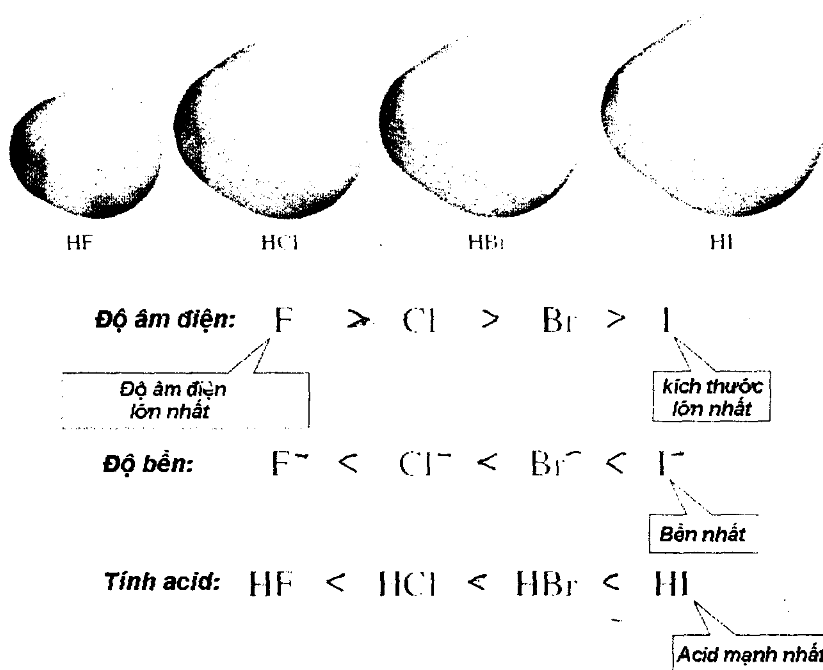
2.6.2 So sánh tính acid của các hợp chất hữu cơ

1- Nguyên tắc so sánh tính acid

Xét hai acid H–A và H–B, nếu A có độ âm điện lớn hơn B thì đôi điện tử dùng chung của liên kết H–A sẽ dịch chuyển về phía A nhiều hơn so với trường hợp đôi điện tử dùng chung của liên kết H-B. Vì vậy, nguyên tử hydrogen của H–A mang một phần điện tích dương lớn hơn so với nguyên tử hydrogen của H–B. Do đó, H–A dễ cho proton đến một base nào đó hơn so với trường hợp H–B. Kết quả là H–A có tính acid mạnh hơn so với H–B.



Thay A và B trong hai acid nói trên bằng một cấu trúc hữu cơ R–Z nào đó để có acid H–Z–R tương ứng (Z có độ âm điện lớn hơn carbon). Dưới tác dụng của các hiệu ứng điện tử từ các nhóm thế có mặt trong cấu trúc R, nếu có những nhóm thế hút điện tử càng mạnh theo các hiệu ứng –I hay –C thì liên kết H–Z càng phân cực và proton càng dễ bị tách ra khi có mặt một base nào đó. Nghĩa là tính acid của H–Z–R càng mạnh. Ngược lại, những nhóm thế đẩy điện tử càng mạnh theo các hiệu ứng +I, +C hay +H có mặt trong cấu trúc sẽ làm cho tính acid càng yếu. Trong một số trường hợp, đặc biệt là trong các hợp chất thơm, sự có mặt của hiệu ứng *ortho* gây khó khăn cho việc dự đoán độ mạnh của các acid tương ứng. Điều này sẽ được thể hiện trong các ví dụ về so sánh tính acid ở những phần tiếp theo.



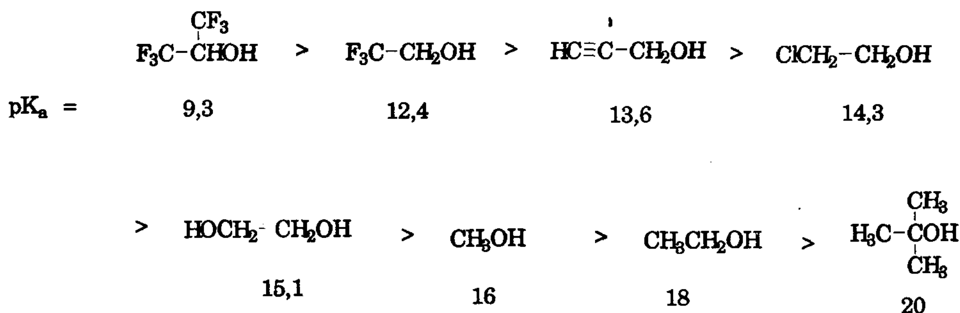
Hình 2.7 *Ảnh hưởng của kích thước nguyên tử lên tính acid*

Cần lưu ý khi so sánh tính acid của các proton liên kết với các nguyên tử có kích thước khác nhau đáng kể, nghĩa là các nguyên tử ở những chu kỳ khác nhau trong bảng hệ thống tuần hoàn, đôi khi kích thước của nguyên tử có ảnh hưởng lên tính acid nhiều hơn so với ảnh hưởng của độ âm điện. Ví dụ xét dãy halogen, đi từ trên xuống dưới trong phân nhóm, độ âm điện giảm dần từ F xuống I. Tuy nhiên, xác định hằng số phân ly acid bằng thực nghiệm cho thấy HF (pK_a = 3,2) có tính acid yếu hơn đáng kể so với HI (pK_a = −10). Điều này được giải thích dựa trên sự bẻ gãy liên kết dễ dàng của HI và khả năng ổn định điện tích âm tốt nhất trong anion I– do bán kính nguyên tử lớn. Điện tích âm −1 trên anion có kích thước lớn hơn sẽ được giải tỏa đều trên một thể tích lớn hơn, do đó anion sẽ bền hơn (H.2.7).

2- Các hợp chất alcohol và phenol

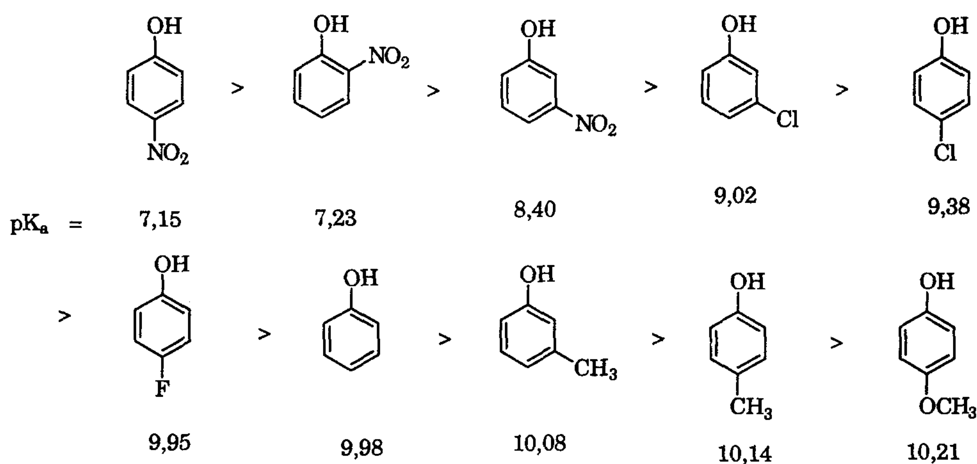
Các hợp chất alcohol nói chung (ROH) là những acid rất yếu, trong đó mức độ phân ly thành proton phụ thuộc vào cấu trúc của gốc hydrocarbon R.

- Các alcohol no mạch hở như methanol, ethanol, propanol... có tính acid yếu hơn nước. Nguyên nhân của điều này là do gốc hydrocarbon R có hiệu ứng cảm ứng +I đẩy điện tử, làm cho đôi điện tử dùng chung của liên kết O–H không còn bị lệch về phía oxygen nhiều như trong phân tử nước. Do đó, proton trong các alcohol này khó bị phân ly hơn so với nước.
- Các alcohol có chứa các nhóm thế hút điện tử trong phân tử, thường là theo hiệu ứng cảm ứng –I, sẽ làm tăng độ phân cực của liên kết O–H. Do đó, proton trong những trường hợp này sẽ dễ bị phân ly hơn so với trường hợp phân tử alcohol chứa các nhóm thế đẩy diện tử. Kết quả là tính acid của alcohol tăng lên cùng với khả năng hút điện tử của các nhóm thế.
- Cũng có thể giải thích dựa trên độ bền của anion RO^-, trong đó các nhóm thế đẩy điện tử làm tăng mật độ điện tích âm trên nguyên tử oxygen và do đó làm giảm độ bền của anion RO-. Kết quả, các nhóm thế đẩy điện tử làm giảm sự hình thành anion RO^-, nghĩa là làm giảm khả năng phân ly proton hay làm giảm tính acid của alcohol tương ứng. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử sẽ làm giảm mật độ điện tích âm và giúp ổn định anion RO^-, từ đó sẽ làm tăng tính acid của alcohol tương ứng.



Ví dụ xét trật tự giảm dần tính acid của các hợp chất alcohol chứa các nhóm thế khác nhau (kèm theo các giá trị pK_a). Các nhóm thế này có hiệu ứng cảm ứng khác nhau, trong đó nhóm $-CF_3$ chứa ba nguyên tử F có độ âm điện lớn, có hiệu ứng hút điện tử –I mạnh nhất nên đôi điện tử của liên kết O–H bị lệch về phía oxygen nhiều nhất so với những trường hợp khác. Alcohol chứa hai nhóm $-CF_3$ sẽ có tính acid mạnh hơn trường hợp chỉ chứa một nhóm thế này. Nhóm thế

CH≡C– không no và có các nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa sp cũng là nhóm thế hút điện tử mạnh theo hiệu ứng –I, tuy nhiên ảnh hưởng hút diện tử vẫn yếu hơn nhóm $-CF_3$. Ảnh hưởng tiếp theo là các nhóm thế hút điện tử $-CH_2Cl$ và $-CH_2OH$, trong đó nguyên tử Cl có độ âm điện lớn hơn nên nhóm thế $-CH_2Cl$ hút điện tử theo hiệu ứng –I mạnh hơn. Các trường hợp nói trên đều có tính acid mạnh hơn so với methanol. Khi thay nguyên tử hydrogen trong methanol bằng các gốc alkyl đẩy điện tử theo hiệu ứng +I, tính acid sẽ giảm xuống. Các gốc alkyl có hiệu ứng +I càng mạnh thì tính acid của alcohol tương ứng càng giảm.



Khác với alcohol, các hợp chất phenol do có nhóm –OH liên kết trực tiếp với vòng benzene, trong đó vòng benzene có hiệu ứng –C hút điện tử. Mật độ điện tử trên nguyên tử oxygen của phenol giảm xuống so với nguyên tử oxygen trên các hợp chất alcohol. Đôi điện tử của liên kết O–H trong phenol sẽ phân cực về phía oxygen nhiều hơn, do đó phenol dễ phân ly proton hơn so với các hợp chất alcohol. Tính acid của phenol vì vậy sẽ mạnh hơn đáng kể so với các hợp chất alcohol. Khi vòng benzene của phenol chứa các nhóm thế có tính chất điện tử khác nhau, tính acid của các hợp chất phenol tương ứng sẽ khác nhau rõ rệt. Các nhóm thế hút điện tử sẽ làm tăng tính acid, và ngược lại các nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm giảm tính acid của các hợp chất phenol. Bên cạnh đó, kết quả thực nghiệm xác định các giá trị pk_a còn cho thấy đối với cùng một nhóm thế, khi phân bố ở vị trí *ortho, meta* hay *para* sẽ có ảnh hưởng khác nhau lên tính acid của các hợp chất phenol.

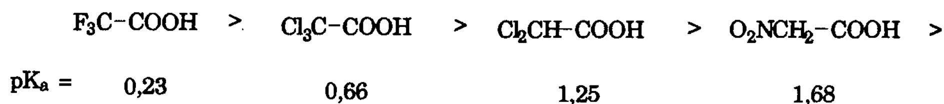
Dựa vào các giá trị pK_a xác định bằng thực nghiệm của các hợp chất phenol trong nước, trật tự giảm dần tính acid của một số hợp chất phenol chứa các nhóm thế khác nhau đã được sắp xếp như trên. Đối với nhóm thế $-NO_2$, khi ở vị trí *para* và *ortho* sỗ với nhóm –OH, sẽ có hiệu ứng hút điện tử –C và –I lên nhóm –OH. Tuy nhiên, đồng phân *ortho* có khả năng hình thành liên kết hydrogen nội phân tử giữa nhóm $-NO_2$ và nhóm –OH với vòng sáu cạnh hình thành tương đối bền, làm giảm khả năng phân ly proton tự do so với đồng phân *para*. Nhóm $-NO_2$ ở vị trí *meta* tác động chủ yếu lên nhóm –OH chỉ bằng hiệu ứng hút điện tử –I do hệ liên hợp từ $-NO_2$ đến –OH trong trường hợp này bị gián đoạn. Do đó, tác động hút điện tử của nhóm –NO_2 lên nhóm –OH ở đồng phân meta yếu nhất, kéo theo tính acid yếu nhất trong ba đồng phân.

Nhóm –Cl ở vị trí *para* tác động lên nhóm –OH bằng hai hiệu ứng hút điện tử theo –I và đẩy điện tử theo +C. Trong đó ảnh hưởng hút điện tử của –I mạnh hơn. Do đó tính acid mạnh hơn trường hợp phenol và các trường hợp chứa nhóm thế đẩy điện tử. Tuy nhiên, tác dụng hút điện tử của –Cl vẫn yếu hơn $-NO_2$ nên tính acid trong trường hợp này vẫn yếu hơn các phenol chứa nhóm $-NO_2$. Kết quả thực nghiệm cho thấy đối với dãy halogen, khi so sánh ảnh hưởng của nguyên tử halogen với các nhóm thế khác để đánh giá tính acid, hiệu ứng –I thường quyết định tính chất hút điện tử. Tuy nhiên, khi so sánh những nguyên tử halogen với nhau, do hiệu ứng –I không khác nhau nhiều, hiệu ứng +C thường sẽ có ảnh hưởng nhiều hơn. Do hiệu ứng +C của nhóm –F mạnh hơn –Cl khi cùng ở vị trí *para* so với nhóm –OH, hợp chất phenol tương ứng có tính acid yếu hơn.

Nhóm $-CH_3$ ở vị trí *para* tác động lên nhóm –OH bằng hiệu ứng đẩy điện tử +I và +H. Nhóm $-OCH_3$ ở vị trí *para* tác động lên nhóm –OH bằng hiệu ứng đẩy điện tử +C và hiệu ứng hút điện tử –I do độ âm điện của oxygen lớn hơn carbon và hydrogen. Trong đó tác động của hiệu ứng +C lên nhóm –OH mạnh hơn các hiệu ứng khác. Do đó phenol mang nhóm thế $-OCH_3$ ở vị trí *para* cho tính acid yếu nhất trong các trường hợp đang xét. Riêng trường hợp nhóm $-CH_3$ ở vị trí meta, tác động chủ yếu lên nhóm –OH chỉ bằng hiệu ứng đẩy điện tử +I do hệ liên hợp từ $-CH_3$ đến –OH trong trường hợp này bị gián đoạn. Do đó, hợp chất phenol tương ứng có tính acid mạnh hơn so với trường hợp nhóm $-CH_3$ ở vị trí *para*.

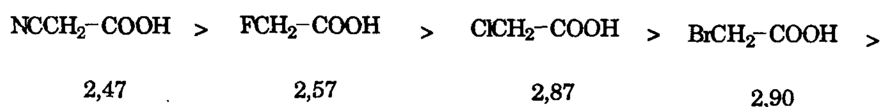
2- Các hợp chất carboxylic acid

Đối với các carboxylic acid mạch hở, ảnh hưởng của các nhóm thế lên tính acid cũng tương tự như trường hợp alcohol, mặc dù carboxylic acid có tính acid mạnh hơn đáng kể. Khi thay nguyên tử hydrogen trong HCOOH bằng các gốc alkyl đẩy điện tử theo hiệu ứng +I, tính acid sẽ giảm xuống. Tuy nhiên, thực nghiệm cho thấy các carboxylic acid no mạch hở có 8 nguyên tử carbon trở lên có tính acid khác biệt không đáng kể. Ngược lại, sự có mặt của các nhóm thế hút điện tử bằng hiệu ứng –I trong phân tử sẽ làm tăng tính acid. Ví dụ trật tự giảm dần tính acid, kèm theo giá trị pK_a, của các carboxylic acid chứa các nhóm thế khác nhau sau đây là:



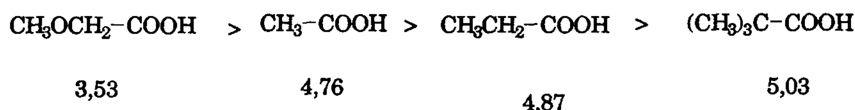
$F_3C-COOH$ > $Cl_3C-COOH$ > $Cl_2CH-COOH$ > O_2NCH_2-COOH >

pK_a = 0,23 0,66 1,25 1,68



$NCCH_2-COOH$ > FCH_2-COOH > $ClCH_2-COOH$ > $BrCH_2-COOH$ >

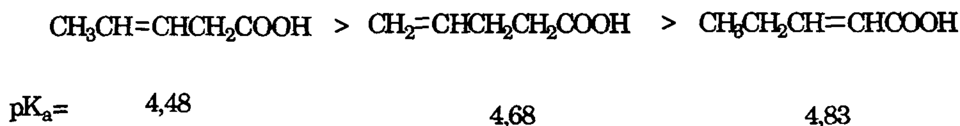
2,47 2,57 2,87 2,90



CH_3OCH_2-COOH > CH_3-COOH > CH_3CH_2-COOH > $(CH_3)_3C-COOH$

3,53 4,76 4,87 5,03

Đối với các carboxylic acid không no mạch hở, hiệu ứng cảm ứng hút điện tử –I của liên kết đôi sẽ làm tăng tính acid so với các acid no tương ứng. Ví dụ acrylic acid CH_2=CHCOOH có pK_a = 4,26 có tính acid mạnh hơn propionic acid CH_3CH_2COOH có pK_a = 4,87. Liên kết đôi C=C càng gần nhóm –COOH thì tính acid càng tăng, do hiệu ứng cảm ứng giảm dần theo sự tăng chiều dài mạch carbon. Tuy nhiên, nếu liên kết đôi C=C ở vị trí Cα và Cβ thì xuất hiện sự liên hợp giữa nhóm C=C và nhóm C=O. Do ảnh hưởng của hiệu ứng +C của nhóm C=C, tính acid giảm đi so với trường hợp liên kết đôi C=C không tạo nên sự liên hợp. Ví dụ trật tự giảm dần tính acid của một số carboxylic acid không no được sắp xếp như sau:

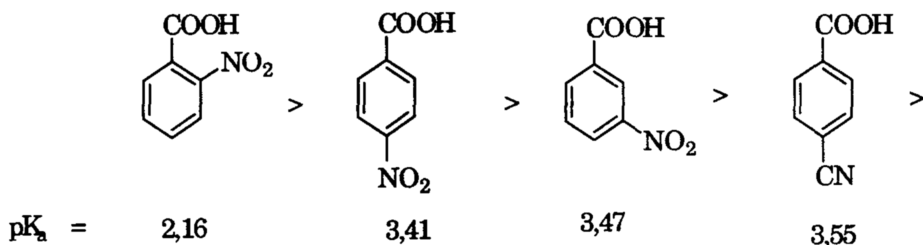


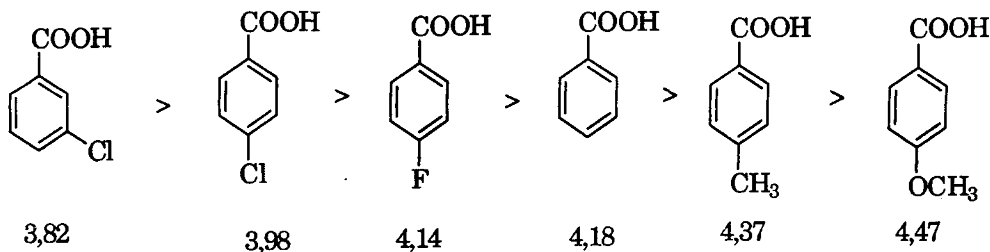
$CH_3CH=CHCH_2COOH$ > $CH_2=CHCH_2CH_2COOH$ > $CH_3CH_2CH=CHCOOH$

pK_a= 4,48 4,68 4,83

Trong trường hợp carboxylic acid có liên kết ba C≡C, cho dù liên kết ba ở vị trí Cα và Cβ thì cũng có khả năng làm tăng tính acid. Nguyên nhân của điều này là do hiệu ứng cảm ứng hút điện tử -I của nhóm C≡C lớn hơn đáng kể so với nhóm C=C. Mặc dù liên kết ba C≡C có hai liên kết π, trong đó chỉ có một liên kết π có thể tạo thành sự liên hợp với nhóm -COOH do có các orbital p chứa điện tử π song song với nhau. Liên kết π còn lại có trục các orbital tương ứng vuông góc với trục của các orbital chứa điện tử π trên nhóm -COOH nên không thể xen phủ với nhau, do đó không xảy ra hiệu ứng liên hợp. Ví dụ các carboxylic acid chứa liên kết ba như HC≡CCOOH có pK_a = 1,84 và $CH_3C{\equiv}CCOOH$ có pK_a = 2,60.

Tương tự như trường hợp phenol mang nhiều nhóm thế khác nhau, trong carboxylic acid thơm (*benzoic acid và dẫn xuất*), ảnh hưởng của tính chất điện tử ở các nhóm thế khác nhau lên tính acid cũng có quy luật gần như tương tự. Các nhóm thế hút điện tử theo hiệu ứng –C hay –I có mặt trong vòng thơm sẽ làm tăng tính acid. Ngược lại các nhóm thế đẩy điện tử theo các hiệu ứng +C, +H hay +I sẽ làm giảm tính acid. Cùng một nhóm thế nhưng được phân bố ở các vị trí *ortho*, meta hay *para* cũng sẽ có ảnh hưởng đáng kể lên tính acid của dẫn xuất benzoic acid tương ứng. Trong đó, các nhóm thế ở vị trí *ortho* thường gây ra các ảnh hưởng khác thường lên tính acid, do tác dụng của hiệu ứng *ortho* ở các nhóm thế liên quan.



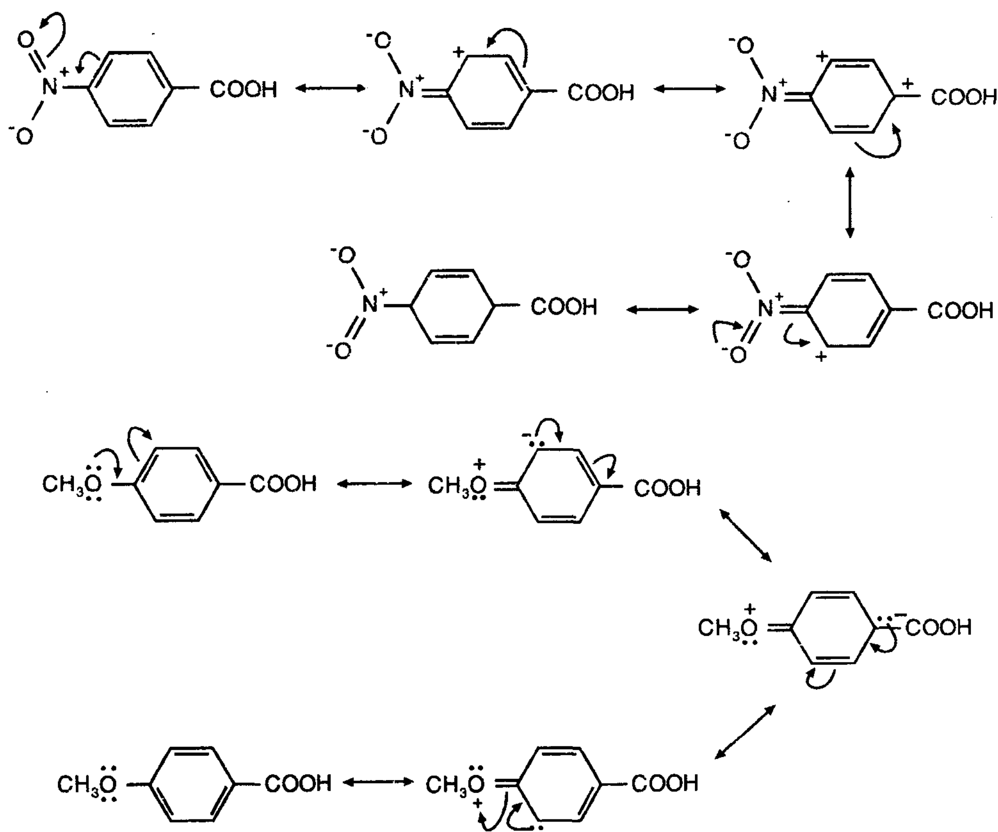


Dựa vào các giá trị pK_a xác định bằng thực nghiệm của các dẫn xuất benzoic acid trong nước, trật tự giảm dần tính acid đã được sắp xếp như trên. Đối với nhóm thế $-NO_2$, khi ở vị trí *para* và *ortho* so với nhóm –COOH, sẽ có hiệu ứng hút điện tử –C và –I lên nhóm –COOH. Trong đồng phân *meta*, nhóm $-NO_2$ tác động lên nhóm –COOH chủ yếu bằng hiệu ứng –I. Do đó, đồng phân *meta* có tính acid yếu nhất trong ba đồng phân. Cần lưu ý, khác với trường hợp các đồng phân của nitrophenol, liên kết hydrogen giữa nhóm $-NO_2$ và nhóm –COOH trong đồng phân *ortho* ở đây hầu như không đáng kể. Hiệu ứng –C của nhóm $-NO_2$ lên nhóm –COOH ở cả hai đồng phân *ortho* và *para* sẽ hầu như giống nhau. Hiệu ứng –I của nhóm $-NO_2$ ở vị trí *ortho* có ảnh hưởng lớn hơn do mạch carbon giữa hai nhóm này ngắn hơn. Vì vậy, tính acid của đồng phân *ortho* lớn hơn đồng phân *para*.

Các trường hợp còn lại cũng được giải thích tương tự như đối với trường hợp các dẫn xuất của phenol. Nhóm –CN ở vị trí *para* có hiệu ứng hút điện tử –C và –I yếu hơn nhóm $-NO_2$ và mạnh hơn các nhóm thế khác, do đó tính acid của dẫn xuất benzoic acid tương ứng sẽ nằm giữa các dẫn xuất benzoic acid khác. Nhóm –Cl ở vị trí *meta* sẽ tác động lên nhóm –COOH chủ yếu bằng hiệu ứng –I do hệ liên hợp giữa hai nhóm này không liên tục, trong khi đó nhóm –Cl ở vị trí *para* còn có thêm hiệu ứng +C lên nhóm –COOH và làm giảm tính acid. Khi so sánh tác dụng của nhóm –Cl và –F ở vị trí *para*, đều là halogen nên hiệu ứng +C có ảnh hưởng mạnh hơn, do đó dẫn xuất chứa nhóm –F có tính acid yếu hơn. Nhóm $-CH_3$ đẩy điện tử lên nhóm –COOH theo hiệu ứng +I và +H, yếu hơn so với tác dụng đẩy điện tử theo +C của nhóm $-OCH_3$, do đó tính acid của dẫn xuất chứa nhóm $-OCH_3$ sẽ yếu hơn. Cần lưu ý nhóm $-OCH_3$ vẫn có tác dụng hút điện tử theo hiệu ứng –I, tuy nhiên không đáng kể so với tác dụng đẩy điện tử theo hiệu ứng +C.

Cũng có thể so sánh tính acid của các dẫn xuất từ benzoic acid chứa các nhóm thế khác nhau bằng cách sử dụng hiệu ứng cộng hưởng. Ví dụ xét trường hợp một nhóm thế hút điện tử là $-NO_2$ và một nhóm thế đẩy điện tử là $-OCH_3$ ở vị trí *para* so với nhóm –COOH. Lần lượt biểu diễn các cấu trúc cộng hưởng của hai acid này. Đối với trường hợp nhóm thế là $-NO_2$, có một công thức cộng hưởng với điện tích dương phân bố trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm –COOH. Do đó, sẽ làm cho proton của nhóm –COOH dễ

phân ly hơn. Cũng có thể giải thích dựa trên độ bền của base liên hợp, trong đó điện tích dương làm ổn định base liên hợp có nhóm $-COO^-$ nên làm tăng tính acid. Ngược lại, với nhóm thế là $-OCH_3$, có một công thức cộng hưởng với điện tích âm phân bố trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm –COOH. Do đó, khả năng phân ly proton cũng như độ bền của base liên hợp có nhóm $-COO^-$ đều giảm xuống.

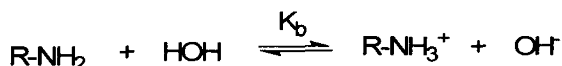


2.6.3 So sánh tính base của các hợp chất hữu cơ

1- Nguyên tắc so sánh tính base

Một trong những loại base hữu cơ thường gặp trong thực tế là các hợp chất amine và dẫn xuất của chúng. Nguyên tử nitrogen trong amine còn một đôi điện tử tự do và có khả năng nhận thêm một proton, hay cũng có thể nói các amine có khả năng chuyển đôi điện tử tự do đó đến một acid nào đó. Do tính base của amine lớn hơn của

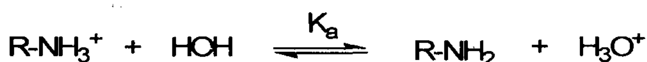
H_2O, khi hòa tan vào H_2O sẽ hình thành một cân bằng. H_2O đóng vai trò acid, sẽ chuyển một proton cho amine để hình thành muối ammonium tương ứng. Đặc trưng cho tính base của các amine là hằng số cân bằng K_b (hoặc thông số pK_b). Giá trị của pK_b càng nhỏ, nghĩa là hằng số cân bằng K_b càng lớn, tính base của amine càng mạnh, khả năng nhận proton của amine càng tăng. Ngược lại, pK_b càng lớn, tính base của amine càng giảm. Cần lưu ý tính base của dung dịch amine trong nước là do chính amine gây ra, chứ không phải do anion OH^- gây ra.



$$K_b = \frac{[R\text{-}NH_3^+][OH^-]}{[R\text{-}NH_2]}$$

$$pK_b = -\log K_b$$

Trong thực nghiệm, tính base của amine còn có thể được xác định thông qua hằng số cân bằng K_a (hoặc thông số pK_a) của *acid liên hợp với amine,* tức là của muối ammonium tương ứng. Như vậy, amine có tính base càng mạnh thì K_a càng nhỏ, hay pK_a càng lớn. Ngược lại, nếu K_a càng lớn, hay pK_a càng nhỏ thì tính base của amine càng yếu. *Cần lưu ý đang xét là giá trị K_a và pK_a của muối ammonium liên hợp với amine, chứ không phải giá trị K_a và pK_a của chính amine.* Bản thân các amine cũng có các hằng số K_a và pK_a của bản thân, thường chỉ được sử dụng khi các amine này thể hiện tính acid trong các phản ứng acid-base với một base rất mạnh. Ví dụ $(CH_3CH_2CH_2)_2NH$ có $pK_a = 40$ (chỉ thể hiện khi tác dụng với các base rất mạnh như C_4H_9Li), trong khi đó muối ammonium liên hợp của nó $(CH_3CH_2CH_2)_2NH_2^{(+)}$ có $pK_a = 10,9$.



$$K_a = \frac{[R\text{-}NH_2][H_3O^+]}{[R\text{-}NH_3^+]}$$

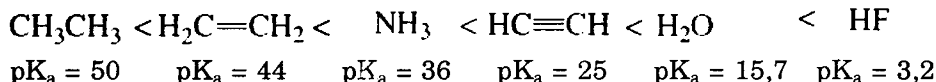
$$pK_a = -\log K_a$$

Đối với một cặp base là amine và acid liên hợp với nó là muối ammonium liên hợp thì mối liên hệ giữa thông số pK_b của amine và pK_a của muối ammonium liên hợp với nó là:

$$pK_a + pK_b = 14$$

Thực nghiệm cho thấy tính base của các amine phụ thuộc vào cấu tạo của phân tử, tức là phụ thuộc vào bản chất các nhóm thế liên kết với nguyên tử nitrogen. Thông thường, các nhóm thế đẩy điện tử theo hiệu ứng +I sẽ làm tăng mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen, do đó làm tăng tính base của các amine tương ứng. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử theo các hiệu ứng –I và –C sẽ làm giảm mật độ điện tử có mặt trên nguyên tử nitrogen, do đó sẽ làm giảm tính base của các amine tương ứng. Tuy nhiên, trong dung dịch nước, tính base của amine còn phụ thuộc vào tính ổn định của cation ammonium liên hợp với amine, chứ không chỉ đơn thuần phụ thuộc vào mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen. Vấn đề này sẽ được minh họa bằng một số ví dụ ở phần tiếp theo.

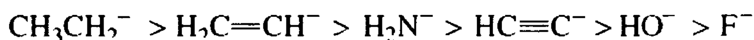
Tính acid:



$CH_3CH_3 < H_2C{=}CH_2 < NH_3 < HC{\equiv}CH < H_2O < HF$

$pK_a = 50$ $\quad pK_a = 44$ $\quad pK_a = 36$ $\quad pK_a = 25$ $\quad pK_a = 15,7$ $\quad pK_a = 3,2$

Tính base:

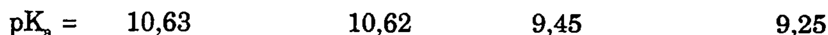


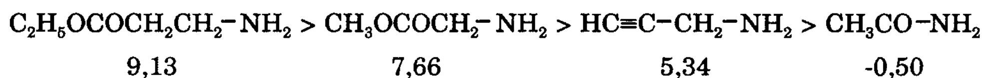
$CH_3CH_2^- > H_2C{=}CH^- > H_2N^- > HC{\equiv}C^- > HO^- > F^-$

Cần lưu ý đối với các base hữu cơ không phải là amine, có thể so sánh tính base của chúng bằng cách sử dụng nguyên tắc 'acid càng mạnh thì base liên hợp có tính base càng yếu'. Trong ví dụ trên đây, CH_3CH_3 có tính acid yếu nhất ($pK_a = 50$), và thực tế hợp chất này không thể hiện tính acid. Do đó, base liên hợp hình thành sau khi phân ly một proton tương ứng là $CH_3CH_2^-$ sẽ có tính base mạnh nhất. Ngược lại, HF có tính acid mạnh nhất ($pK_a = 3,2$) sẽ hình thành base liên hợp là F^- có tính base yếu nhất trong dãy các base nói trên. Các phản ứng acid-base hữu cơ luôn xảy ta theo hướng phản ứng từ các acid mạnh và base mạnh để hình thành các acid và base tương ứng yếu hơn. Việc so sánh tính base sẽ giúp dự đoán được hướng phản ứng acid-base thích hợp. Các base hữu cơ không phải là amine thường được sử dụng trong nhiều phản ứng hữu cơ và những phản ứng này sẽ được trình bày chi tiết ở các chương tiếp theo.

2- So sánh tính base của các amine

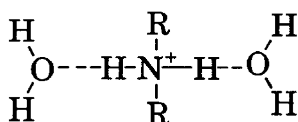


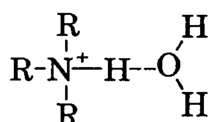




Đối với các amine cùng bậc, tính base chủ yếu phụ thuộc vào mật độ điện tử có mặt trên nguyên tử nitrogen. Ví dụ trật tự giảm dần tính base của một số amine, kèm theo giá trị pK_a của muối ammonium liên hợp với các amine này được sắp xếp như trên. Thay một nguyên tử hydrogen trong NH_3 bằng nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm tăng tính base của amine tương ứng. Các nhóm thế $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ đẩy điện tử vào nhóm $-NH_2$ theo hiệu ứng cảm ứng +I, làm tăng tính base so với NH_3. Ngược lại, các nhóm thế có chứa liên kết đôi C=O hay liên kết ba C≡N hút điện tử mạnh theo hiệu ứng cảm ứng –I, làm giảm mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen và làm giảm tính base của các amine tương ứng. Các nhóm thế hút điện tử này nếu liên kết trực tiếp với nhóm $-NH_2$ thì amine tương ứng hầu như không còn tính base.

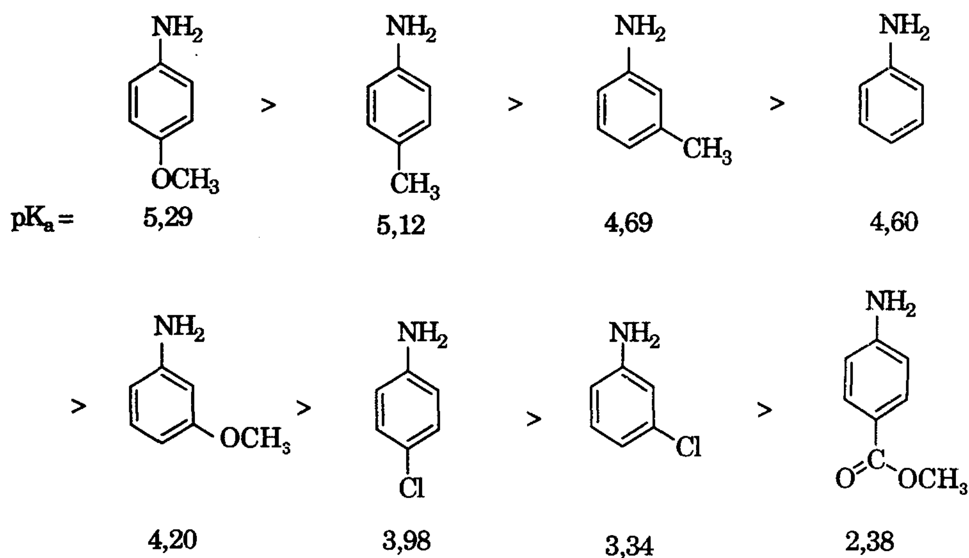
Kết quả thực nghiệm cho thấy các amine no mạch hở trong dung dịch nước đều có tính base mạnh hơn NH_3, tuy nhiên trong đó amine bậc hai có tính base mạnh hơn so với amine bậc một và bậc ba. Điều này được giải thích dựa trên độ bền của cation ammonium liên hợp. Số lượng proton ở cation ammonium càng nhiều thì khả năng solvat hóa của cation đó càng lớn, tức là càng bền hơn. Do đó cation ammonium của amine bậc hai bền hơn cation ammonium của amine bậc ba. Sự kết hợp ảnh hưởng của độ bền cation ammonium với khả năng đẩy điện tử của các nhóm alkyl làm cho tính base của các amine no mạch hở được sắp xếp như sau: $(CH_3)_2NH > CH_3NH_2 > (CH_3)_3N > NH_3$.

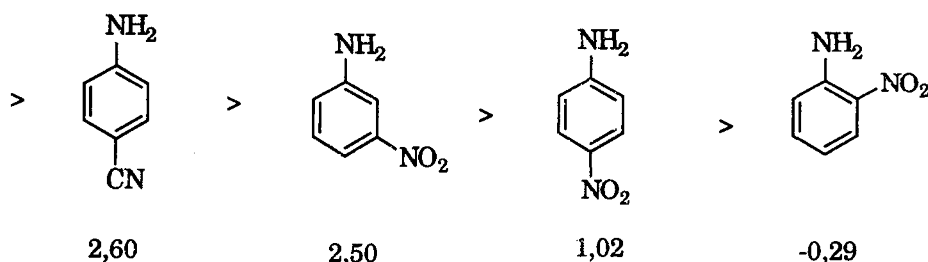




Cần lưu ý là trong pha khí, hoặc trong các dung môi không có khả năng solvate hóa thì tính base của các amine chỉ phụ thuộc vào mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen, tức là phụ thuộc vào bản chất của các gốc alkyl có mặt trong phân tử amine. Các nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm tăng tính base, và ngược lại các nhóm thế hút điện tử sẽ làm giảm tính base. Do đó trong những trường hợp này, tính base của các amine no mạch hở được sắp xếp theo mật độ điện tử có mặt trên nguyên tử nitrogen của các amine tương ứng như sau: $(CH_3)_3N$ > $(CH_3)_2NH$ > CH_3NH_2 > NH_3.

Trong thực tế thường gặp nhiều amine thơm có nguyên tử nitrogen liên kết trực tiếp với vòng benzene. Các amine thơm, điển hình là aniline, có tính base yếu hơn NH_3 và các amine no mạch hở bậc một khoảng 10^6 lần (6 đơn vị pK_a). Nguyên nhân của điều này là do đôi điện tử tự do trên nguyên tử nitrogen đã tham gia vào hệ liên hợp của vòng thơm. Mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen do đó sẽ giảm đi đáng kể so với các amine no mạch hở. Đối với các amine bậc một là dẫn xuất của aniline chứa các nhóm thế có tính chất điện tử khác nhau, bản chất và vị trí của các nhóm thế trong vòng benzene có ảnh hưởng nhiều đến mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen của amine thơm. Thông thường các nhóm thế hút điện tử làm giảm tính base, các nhóm thế đẩy điện tử làm tăng tính base, trừ trường hợp các nhóm thế ở vị trí *ortho* so với nhóm $-NH_2$.





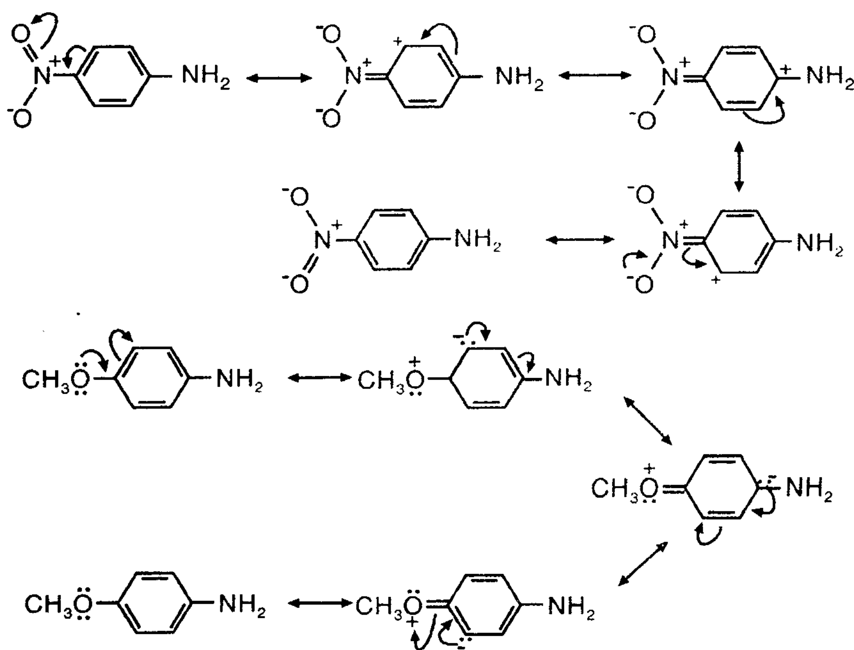
Ví dụ trật tự giảm dần tính base của một số amine thơm bậc một chứa các nhóm thế khác nhau, kèm theo giá trị pK_a của muối ammonium liên hợp với các amine này được sắp xếp như trên. Nhóm $-CH_3$ ở vị trí *para* đẩy điện tử lên nhóm $-NH_2$ theo hiệu ứng +H và +I. Nhóm $-OCH_3$ tác động lên nhóm $-NH_2$ theo hiệu ứng đẩy điện tử +C và hút điện tử –I, trong đó hiệu ứng +C tác động mạnh hơn. Thông thường trong những trường hợp này, tác động của hiệu ứng liên hợp mạnh hơn hiệu ứng siêu liên hợp và cảm ứng. Kết quả là tính base của amine thơm chứa nhóm $-OCH_3$ mạnh hơn trường hợp chứa nhóm $-CH_3$. Nếu nhóm $-CH_3$ ở vị trí *meta*, ảnh hưởng đẩy điện tử lên nhóm $-NH_2$ chỉ còn là hiệu ứng +I do hệ liên hợp không còn liên tục, do đó tính base sẽ yếu hơn trường hợp nhóm $-CH_3$ ở vị trí *para*. Nhóm $-OCH_3$ ở vị trí *meta* sẽ ảnh hưởng lên nhóm $-NH_2$ chỉ bằng hiệu ứng hút điện tử –I, nên amine tương ứng có tính base yếu hơn cả trường hợp aniline.

Các nhóm thế còn lại trong dãy các base nói trên đều là nhóm thế hút điện tử nên các amine thơm tương ứng đều có tính base yếu hơn aniline. Nhóm –Cl ở vị trí *para* tác động lên nhóm $-NH_2$ bằng hiệu ứng hút điện tử theo hiệu ứng –I và đẩy điện tử theo hiệu ứng +C, trong đó hiệu ứng hút điện tử tác động mạnh hơn. Tuy nhiên, khả năng hút điện tử của –Cl yếu hơn các nhóm khác. Vì vậy, tính base của amine thơm tương ứng mạnh hơn, tuy nhiên vẫn yếu hơn aniline. Nhóm –Cl ở vị trí *meta* chỉ tác động lên nhóm $-NH_2$ bằng hiệu ứng cảm ứng hút điện tử –I do hệ liên hợp từ –Cl đến $-NH_2$ không còn liên tục, nên có tính base yếu hơn trường hợp vị trí *para*.

Các nhóm thế còn lại đều là nhóm hút điện tử mạnh nên tính base của các amine thơm tương ứng rất yếu. Trong các amine thơm chứa nhóm $-NO_2$, khi nhóm $-NO_2$ ở vị trí *ortho* và *para* sẽ tác động lên nhóm $-NH_2$ bằng các hiệu ứng hút điện tử –I và –C. Trong khi đó, nhóm $-NO_2$ ở vị trí *meta* chủ yếu chỉ tác động lên nhóm $-NH_2$ bằng

hiệu ứng –I do hệ liên hợp từ nhóm $-NO_2$ đến $-NH_2$ bị gián đoạn. Vì vậy, trong ba đồng phân, đồng phân *meta* có tính base mạnh nhất. Ảnh hưởng của hiệu ứng –C của nhóm $-NO_2$ ở cả hai vị trí *ortho* và *para* lên nhóm $-NH_2$ hầu như giống nhau do hiệu ứng –C không thay đổi đáng kể khi kéo dài mạch liên hợp, tuy nhiên hiệu ứng –I ở vị trí *ortho* mạnh hơn do mạch carbon ngắn hơn. Vì vậy, trong trường hợp này đồng phân *ortho* có tính base yếu nhất, và hầu như không còn thể hiện tính base.

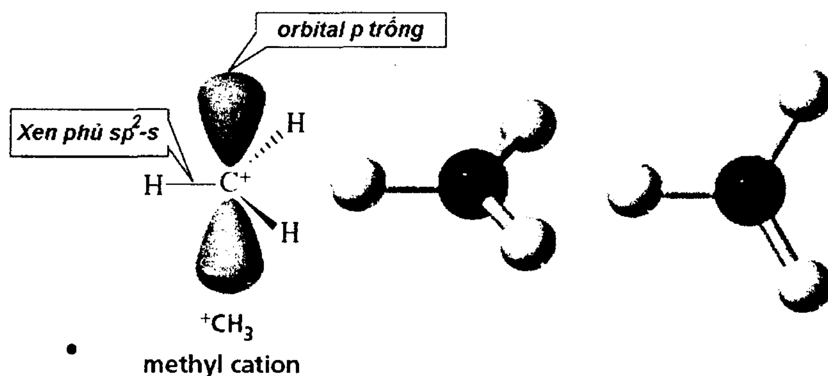
Tương tự như trường hợp so sánh tính acid của các dẫn xuất từ benzoic acid, có thể sử dụng hiệu ứng cộng hưởng để giải thích sự khác biệt về tính base của các dẫn xuất từ aniline chứa các nhóm thế khác nhau trong vòng benzene. Ví dụ xét trường hợp một nhóm thế hút điện tử là $-NO_2$ và một nhóm thế đẩy điện tử là $-OCH_3$ ở vị trí *para* so với nhóm $-NH_2$. Lần lượt biểu diễn các cấu trúc cộng hưởng của hai amine thơm. Đối với trường hợp nhóm thế là $-NO_2$, có một công thức cộng hưởng với điện tích dương phân bố trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm $-NH_2$. Do đó, mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen giảm xuống. Ngược lại, với nhóm thế là $-OCH_3$, có một công thức cộng hưởng với điện tích âm phân bố trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm $-NH_2$. Do đó, mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen tăng lên.



2.7 ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC HIỆU ỨNG LÊN ĐỘ BỀN CỦA CARBOCATION, CARBANION VÀ GỐC TỰ DO

2.7.1 So sánh độ bền của carbocation

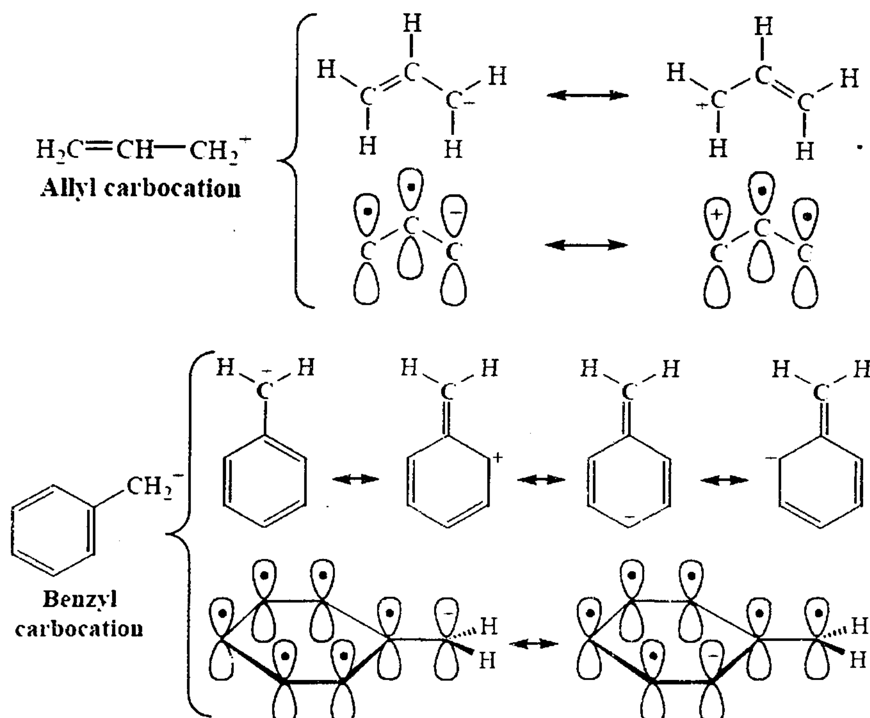
Carbocation là sản phẩm trung gian thường gặp trong các phản ứng hữu cơ, có thể được hình thành do sự bẻ gãy liên kết trong một phân tử trung hòa, hoặc cũng có thể hình thành do phản ứng giữa một phân tử trung hòa với một tác nhân thích hợp. Trong carbocation, nguyên tử carbon mang điện tích dương thiếu một điện tử do không còn đôi điện tử của liên kết bị bẻ gãy, và xung quanh nguyên tử carbon này chỉ có ba đôi điện tử. Đặc điểm cơ chế của những phản ứng hữu cơ có hình thành carbocation trung gian sẽ được trình bày chi tiết ở các chương tiếp theo. Trong đó, độ bền của những carbocation trung gian hình thành trong phản ứng thường có ảnh hưởng quyết định đến khả năng phản ứng và hướng của phản ứng. Phần này chỉ đề cập đến ảnh hưởng của các hiệu ứng lên độ bền của những carbocation thường gặp.



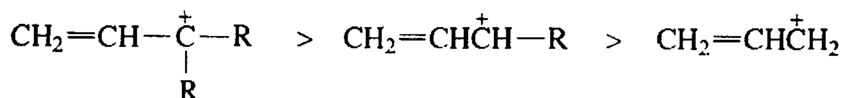
Hình 2.8 Cấu trúc phẳng của một carbocation đơn giản là methyl cation

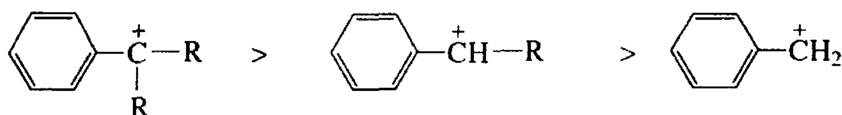
Các nghiên cứu trước đây cho thấy carbocation có cấu trúc phẳng, trong đó nguyên tử carbon tích điện dương liên kết với ba nguyên tử khác bằng ba liên kết đơn và ba liên kết đơn này cùng nằm trong một mặt phẳng. Ví dụ xét một carbocation đơn giản nhất là methyl cation (H.2.8), nguyên tử carbon trung hòa trong methane ở trạng thái lai hóa sp^3 đã trở thành nguyên tử carbon tích điện dương ở trạng thái lai hóa sp^2. Ba orbital sp^2 của nguyên tử carbon tích điện dương lần lượt xen phủ với ba orbital s của nguyên tử hydrogen để hình thành ba liên kết đơn. Trong trường hợp những carbocation phức tạp hơn, ba orbital sp^2 này có thể xen phủ với các orbital p của những

nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với trung tâm tích điện dương. Orbital p không lai hóa còn lại là orbital trống không chứa điện tử, có trục vuông góc với mặt phẳng chứa ba liên kết đơn nói trên.

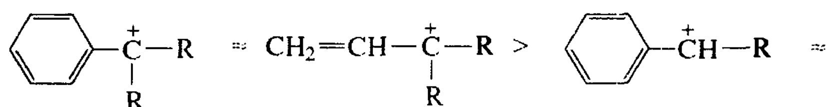


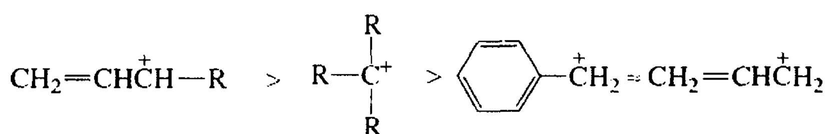
Carbocation bền nhất thường gặp là các carbocation thuộc loại benzyl hoặc allyl. Trong những carbocation này, orbital trống p của nguyên tử carbon tích điện dương tham gia xen phủ với các orbital p của liên kết đôi C=C hay của vòng thơm và hình thành hệ liên hợp. Điện tích dương của cation không còn tập trung mà được giải tỏa đều trên toàn bộ hệ liên hợp, và điều này giúp cho những carbocation này bền hơn những carbocation không có đặc điểm này. Điều này cũng được thể hiện trong các công thức cộng hưởng của hai loại carbocation này. Trong carbocation họ allyl, điện tích dương được chia đều cho hai nguyên tử carbon. Trong carbocation họ benzyl, điện tích dương được chia đều cho bốn nguyên tử carbon. Khi có thêm các nhóm thế, thường là các gốc alkyl, độ bền của những carbocation tương ứng sẽ trở nên khác nhau tùy thuộc vào bản chất các nhóm thế. Ví dụ trật tự giảm dần độ bền tương đối của những carbocation sau đây là:

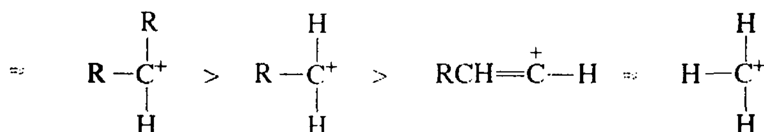




Đối với những carbocation no, nếu nguyên tử carbon α có chứa hai hay ba nguyên tử hydrogen, sẽ xuất hiện hiệu ứng siêu liên hợp dương +H của những nguyên tử hydrogen này. Hiệu ứng này làm giảm mật độ điện tích dương, giúp cho carbocation tương ứng bền hơn trường hợp không có ảnh hưởng của hiệu ứng +H. Ngoài ra, các gốc alkyl còn thể hiện hiệu ứng cảm ứng dẩy điện tử +I, góp phần làm ổn định điện tích dương cùng với hiệu ứng +H và làm cho carbocation tương ứng bền hơn. Chính vì vậy, những carbocation họ benzyl và allyl có nguyên tử carbon mang điện tích dương liên kết với những gốc allkyl đẩy điện tử theo hiệu ứng +H và +I thì sẽ bền hơn. Số lượng gốc alkyl đẩy điện tử càng nhiều, carbocation tương ứng sẽ càng bền hơn.





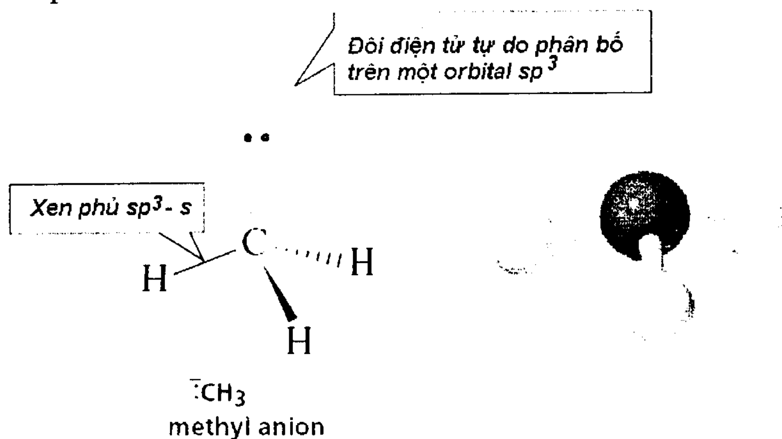


Dưới tác dụng đẩy điện tử của hiệu ứng siêu liên hợp +H và hiệu ứng cảm ứng +I, độ bền tương đối của carbocation được sắp xếp theo trật tự: Carbocation bậc ba > bậc hai > bậc 1 > methyl cation. Những carbocation họ vinyl có điện tích dương phân bố trên nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa sp có độ âm điện lớn nên sẽ không bền. Các nghiên cứu trước đây cho thấy độ bền tương đối của những

carbocation có cấu trúc khác nhau được sắp xếp theo trật tự như sau: Carbocation họ benzyl bậc ba ~ allyl bậc ba > benzyl bậc hai ~ allyl bậc hai > carbocation bậc ba > benzyl ~ allyl ~ carbocation bậc hai > bậc một > carbocation vinyl ~ methyl cation. Tuy nhiên, trật tự độ bền tương đối giữa carbocation bậc ba và carbocation họ benzyl hay allyl có thể thay đổi tùy thuộc vào cấu trúc của những nhóm thế liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon tích điện dương. Cần lưu ý khái niệm 'độ bền' ở đây chỉ mang tính tương đối, được sử dụng để so sánh độ bền giữa những carbocation với nhau. Thực tế, những carbocation này đều là những thành phần không bền so với những phân tử trung hòa.

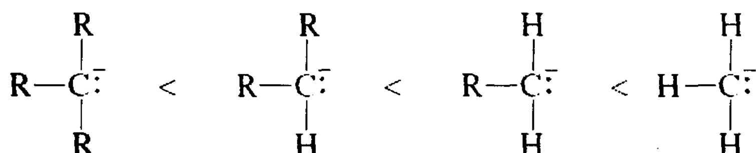
2.7.2 So sánh độ bền của carbanion

Khác với những carbocation có nguyên tử carbon tích điện dương do thiếu điện tử, carbanion có nguyên tử carbon tích điện âm do dư điện tử. Những phản ứng hữu cơ có sự hình thành carbanion trung gian không phổ biến bằng những phản ứng hữu cơ có hình thành carbocation trung gian. Tuy nhiên, những phản ứng hữu cơ có liên quan đến carbanion đóng một vai trò quan trọng trong các quá trình tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là những phản ứng sử dụng hợp chất cơ kim như hợp chất cơ magnesium. Chương trình hóa hữu cơ dành cho bậc đại học của ngành Kỹ thuật hóa học không đi sâu nghiên cứu các hợp chất co kim mà chỉ giới thiệu những tính chất hóa học cơ bản của hợp chất cơ magnesium. Những đặc điểm cơ chế của các phản ứng hình thành carbanion như vậy sẽ được trình bày ở các chương tiếp theo.



Hình 2.9 *Cấu trúc tứ diện của một carbanion đơn giản là methyl anion*

Các nghiên cứu trước đây cho thấy carbanion không có cấu tạo phẳng như trường hợp carbocation. Ví dụ xét cấu trúc của một carbanion đơn giản là methyl anion (H.2.9). Nguyên tử carbon tích điện âm chứa một đôi điện tử tự do và ba đôi điện tử liên kết với ba nguyên tử hydrogen. Bốn đôi điện tử này sẽ phân bố sao cho chúng ở xa nhau nhất, nghĩa là phải phân bố ở bốn đỉnh của một tứ diện. Nguyên tử carbon mang điện tích âm do đó ở trạng thái lai hóa sp^3. Như vậy, ba orbital sp^3 của nguyên tử carbon sẽ lần lượt xen phủ với ba orbital s của ba nguyên tử hydrogen và orbital sp^3 còn lại sẽ chứa đôi điện tử tự do. Trong trường hợp các carbanion phức tạp hơn, ba orbital sp^3 này có thể xen phủ với các orbital p của những nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với trung tâm tích điện âm.

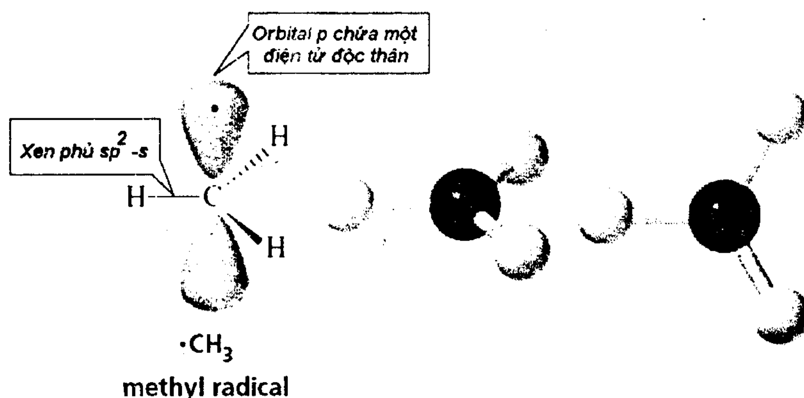


Các phân tử trung hòa về điện thường bền, các anion hay cation ngược lại là những thành phần có tích điện và không bền. Điện tích càng lớn, những thành phần tích điện sẽ càng kém bền. Nguyên tử carbon tích điện âm trong những carbanion liên kết với càng nhiều gốc alkyl đẩy điện tử theo hiệu ứng +I, mật độ điện tử hay mật độ điện tích âm trên nguyên tử này sẽ càng lớn, và do đó carbanion tương ứng sẽ càng kém bền. Ngược lại, khi có mặt những nhóm thế hút điện tử, mật độ điện tích âm trên nguyên tử carbon giảm xuống, carbanion tương ứng sẽ bền hơn. Do đó, trật tự tăng dần độ bền tương đối của những carbanion sẽ được sắp xếp theo trật tự: carbanion bậc ba < bậc hai < bậc một < methyl anion. Đối với những carbanion cùng bậc, độ bền tương đối của từng carbanion cụ thể còn phụ thuộc vào tính chất điện tử của các nhóm thế có mặt trong đó. Cần lưu ý khái niệm 'độ bền' ở đây chỉ mang tính tương đối, được sử dụng để so sánh độ bền giữa những carbanion với nhau. Thực tế, những carbanion này đều là những thành phần không bền so với những phân tử trung hòa.

2.6.3 So sánh độ bền của gốc tự do alkyl

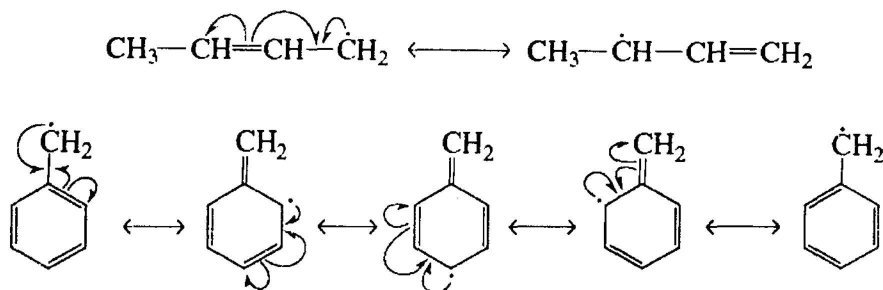
Gốc tự do (*free radical*) là những nguyên tử hay nhóm nguyên tử có chứa điện tử độc thân tự do và không tham gia ghép cặp (*unpaired*

electron). Điện tử độc thân có thể được phân bố trên nguyên tử carbon như ở trường hợp các gốc tự do alkyl, hoặc cũng có thể được phân bố trên những nguyên tử dị tố như oxygen hay nitrogen. Các gốc tự do đóng một vai trò quan trọng trong hóa hữu cơ, đặc biệt là trong các quá trình tổng hợp polymer. Khác với những carbocation và carbanion, gốc tự do không tích điện (trừ trường hợp ion-gốc) mà chỉ chứa điện tử độc thân nên có khả năng tham gia phản ứng rất cao. Đặc điểm cơ chế của những phản ứng hữu cơ liên quan đến gốc tự do sẽ được giới thiệu ở các chương tiếp theo. Trong phần này chỉ đề cập đến ảnh hưởng tính chất điện tử của các nhóm thế lên độ bền tương đối của các gốc tự do alkyl đơn giản thường gặp trong các phản ứng hữu cơ.

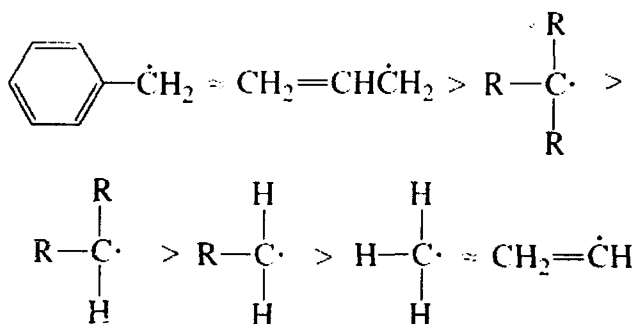


Hình 2.10 *Cấu trúc phẳng của một gốc tự do alkyl đơn giản là methyl radical*

Các nghiên cứu trước đây cho thấy gốc tự do alkyl đơn giản có cấu trúc phẳng, trong đó nguyên tử carbon chứa điện tử độc thân liên kết với ba nguyên tử khác bằng ba liên kết đơn và ba liên kết đơn này cùng nằm trong một mặt phẳng. Ví dụ xét một gốc tự do đơn giản nhất là methyl radical (H.2.10). Nguyên tử carbon mang một điện tử độc thân ở trạng thái lai hóa sp^2 tương tự như trường hợp methyl cation. Ba orbital sp^2 của nguyên tử carbon này lần lượt xen phủ với ba orbital s của nguyên tử hydrogen để hình thành ba liên kết đơn. Trong trường hợp những gốc tự do alkyl phức tạp hơn, ba orbital sp^2 này có thể xen phủ với các orbital p của những nguyên tử carbon khác. Orbital p không lai hóa còn lại sẽ chứa một điện tử độc thân, có trục vuông góc với mặt phẳng chứa ba liên kết đơn nói trên.



Tương tự như trường hợp carbocation và carbanion, các gốc tự do alkyl nói chung rất kém bền so với các phân tử trung hòa. Điện tử độc thân của gốc tự do càng được giải tỏa, gốc tự do sẽ càng bền. So sánh độ bền tương đối của các gốc tự do alkyl, các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy các gốc tự do họ benzyl và allyl tương đối bền hơn. Ở đây, orbital p chứa một điện tử độc thân của các gốc tự do tham gia xen phủ với các orbital p của liên kết đôi C=C hay của vòng thơm và hình thành hệ liên hợp. Điện tử độc thân của gốc tự do không còn tập trung mà được giải tỏa đều trên toàn bộ hệ liên hợp, và điều này giúp cho những gốc tự dỏ này bền hơn những gốc tự do không có đặc điểm này. Điều này cũng được thể hiện trong các công thức cộng hưởng của các gốc tự do họ benzyl và allyl. Tương tự như trường hợp carbocation, dưới tác dụng của các hiệu ứng đẩy điện tử +C, +H hoặc +I của các nhóm thế, độ bền tương đối của các gốc tự do allkyl đơn giản được sắp xếp theo trật tự giảm dần như sau:



Chương 3

PHẢN ỨNG HỮU CƠ VÀ CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

3.1 GIỚI THIỆU CHUNG

Khi thực hiện một phản ứng hữu cơ, cần phải dự đoán được ảnh hưởng của bản chất tác nhân tham gia phản ứng cũng như ảnh hưởng của các yếu tố bên ngoài đến hướng đi và tốc độ của phản ứng. Để có thể dự đoán được những vấn đề này, cần phải nghiên cứu các đặc điểm về cơ chế phản ứng (*reaction mechanism*). Theo định nghĩa, cơ chế phản ứng hóa học là con đường chi tiết mà hệ các chất tham gia phản ứng phải đi qua để tạo ra sản phẩm sau cùng. Ngoài sản phẩm sau cùng, cần phải quan tâm đến các giai đoạn trung gian có thể xảy ra trước khi hình thành sản phẩm sau cùng, bao gồm việc bẻ gãy các liên kết cũ và hình thành các liên kết mới, quá trình thay đổi cấu trúc từ tác chất ban đầu cho đến các sản phẩm trung gian lần lượt hình thành trong suốt quá trình phản ứng và sau cùng là sản phẩm của phản ứng.

Thông thường, một phản ứng hữu cơ không chỉ xảy ra đơn giản theo một hướng để hình thành một sản phẩm đúng như mong muốn của người thực hiện phản ứng. Trong thực tế, khi thực hiện một phản ứng hữu cơ, ngoài sản phẩm chính mong muốn còn có thể xuất hiện rất nhiều sản phẩm phụ không mong muốn. Đôi khi, các sản phẩm không mong muốn lại chiếm tỷ lệ cao hơn các sản phẩm mong muốn. Nghĩa là thực tế các phản ứng hữu cơ thường xảy ra theo nhiều hướng khác nhau tùy từng điều kiện cụ thể. Việc tách và tinh chế sản phẩm mong muốn từ một hỗn hợp nhiều sản phẩm sẽ gây trở ngại lớn cho một quá trình tổng hợp hữu cơ. Nếu hiểu rõ được cơ chế phản ứng, có thể khống chế được các điều kiện phản ứng để điều khiển phản ứng theo hướng mong muốn.

Trong chương này chỉ giới thiệu cơ chế tổng quát của những phản ứng hữu cơ thường gặp mà không giới thiệu cơ chế của tất cả các loại phản ứng hữu cơ có thể gặp trong thực tế. Các loại phản ứng hữu cơ được trình bày ở đây gồm có: (i) phản ứng cộng hợp ái điện tử, (ii) phản ứng thế ái điện tử, (iii) phản ứng thế ái nhân, (iv) phản ứng tách loại, và (v) phản ứng cộng hợp ái nhân. Các phản ứng hữu cơ với những chất tham gia phản ứng cụ thể theo từng loại nhóm chức sẽ được trình bày ở các chương tiếp theo.

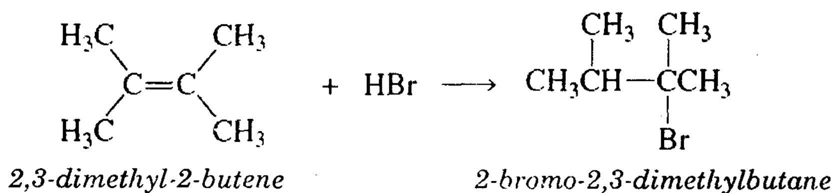
3.2 PHÂN LOẠI PHẢN ỨNG HỮU CƠ

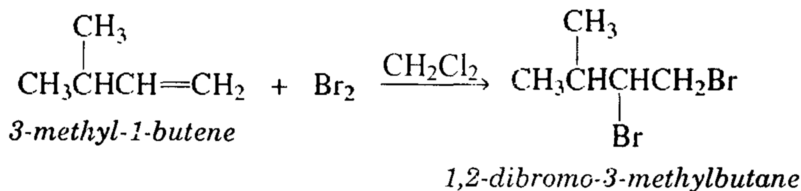
3.2.1 Phân loại dựa trên kết quả của phản ứng

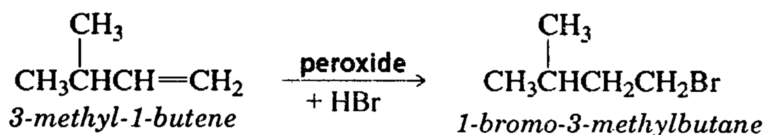
Dựa trên kết quả biến đổi thành phần các chất tham gia phản ứng thành sản phẩm tương ứng, các phản ứng hữu cơ thường gặp được chia thành ba loại chính:

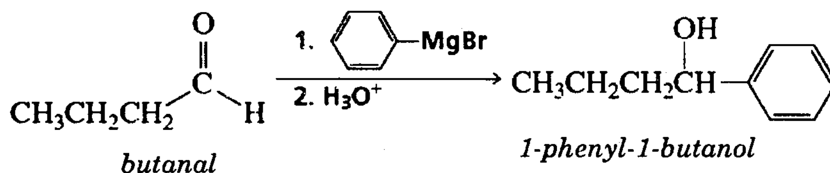
1- Phản ứng cộng hợp

Phản ứng cộng hợp (ký hiệu bằng chữ A, viết tắt của *addition reaction)* là phản ứng trong đó hai hay nhiều phân tử tham gia phản ứng kết hợp với nhau để hình thành một phân tử mới. Để phản ứng cộng hợp có thể xảy ra, ít nhất một chất tham gia phản ứng phải là chất không no, có thể chứa liên kết đôi hay liên kết ba trong phân tử. Ví dụ các phản ứng được giới thiệu sau đây thuộc loại phản ứng cộng hợp, việc phân loại thành những phản ứng cộng hợp khác nhau sẽ được trình bày ở những phần tiếp theo.



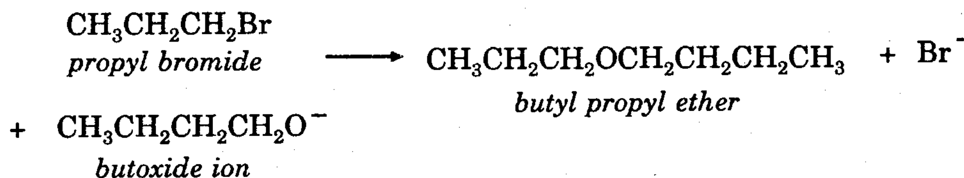


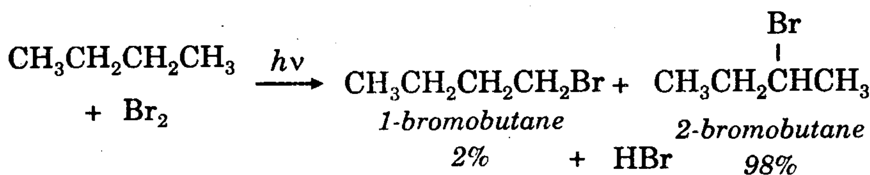


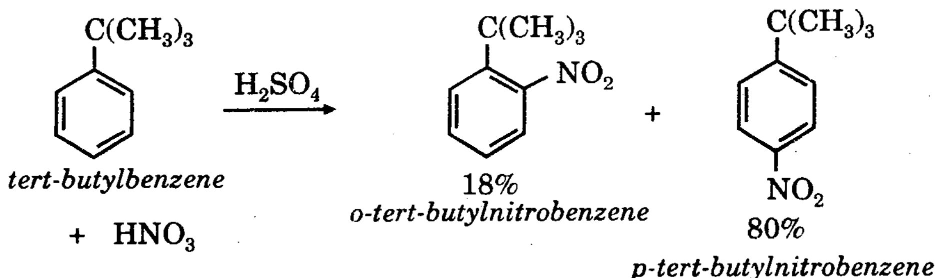


2- Phản ứng thế

Phản ứng thế (được ký hiệu bằng chữ S, viết tắt của *substitution reaction*) là phản ứng trong đó một nguyên tử hay một nhóm nguyên tử trong phân tử của chất tham gia phản ứng được thay thế bằng một nguyên tử hay một nhóm nguyên tử khác. Ví dụ các phản ứng được giới thiệu sau đây thuộc loại phản ứng thế, việc phân loại thành những phản ứng thế khác nhau sẽ được trình bày ở những phần tiếp theo.

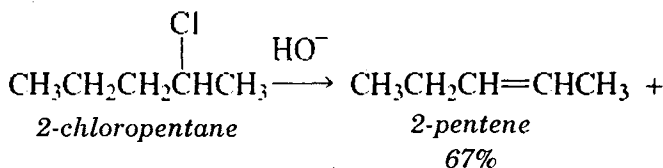


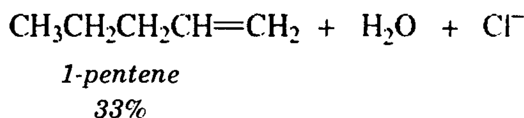


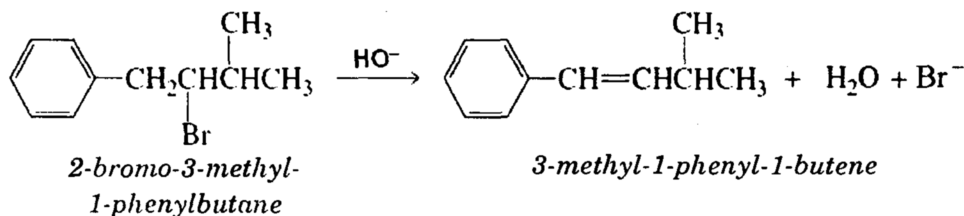


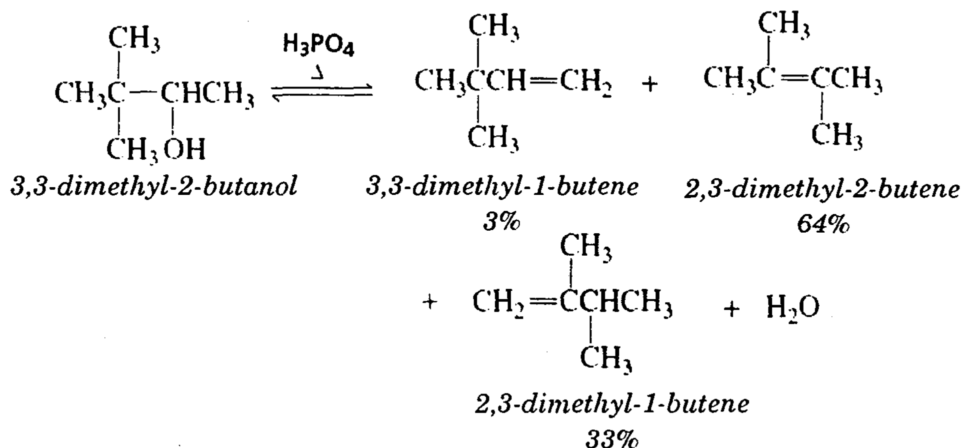
3- Phản ứng tách loại

Phản ứng tách loại (được ký hiệu bằng chữ E, viết tắt của *elimination reaction)* là phản ứng trong đó hai nguyên tử hay nhóm nguyên tử bị tách ra khỏi phân tử chất tham gia phản ứng và thường hình thành liên kết đôi trong phân tử. Ví dụ các phản ứng được giới thiệu sau đây thuộc loại phản ứng tách loại, việc phân loại thành những phản ứng tách loại khác nhau sẽ được trình bày ở những phần tiếp theo.









3.2.2 Phân loại dựa trên tác nhân phản ứng

Trong phản ứng giữa một chất hữu cơ và chất vô cơ, chất hữu cơ thường được gọi là 'chất tham gia phản ứng', còn chất vô cơ thường được gọi là 'tác nhân phản ứng'. Trong phản ứng giữa hai chất hữu cơ với nhau, chất có cấu trúc phức tạp hơn thường được gọi là 'chất tham gia phản ứng' và chất còn lại thường được gọi là 'tác nhân phản ứng'. Theo thuyết điện tử, ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng của cả quá trình, tác nhân phản ứng có thể tấn công vào trung tâm tích điện dương, hoặc trung tâm tích điện âm của chất tham gia phản ứng, hoặc có sự tương tác giữa các gốc tự do. Các tác nhân tham gia phản ứng hữu cơ chủ yếu được chia thành ba loại:

1- Tác nhân ái điện tử

Tác nhân ái điện tử (*electrophile*) được định nghĩa là tác nhân phản ứng có ái lực lớn đối với điện tử, tức là có xu hướng tấn công vào các trung tâm tích điện âm hay giàu điện tử. Khi tham gia phản ứng, các tác nhân ái điện tử thường nhận đôi điện tử hoặc một phần đôi điện tử từ chất tham gia phản ứng để hình thành một liên kết cộng hóa trị mới. Thuật ngữ electrophile bắt nguồn từ electron (điện tử – đặc trưng cho trung tâm tích điện âm của nguyên tử), cùng với tiếp vĩ ngữ phile, bắt nguồn từ philo mang nghĩa yêu thích trong tiếng Hy Lạp.

Các tác nhân ái điện tử thường gặp là các cation hay những phân tử trung hòa chứa trung tâm bị thiếu hụt điện tử, dễ dàng nhận thêm điện tử từ phân tử chất tham gia phản ứng. Thường gặp là các tác nhân ái điện tử như những carbocation, H_3O^+, NO_2^+, SO_3H^+, SO_3, $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3, CO_2... Cũng có thể nói những tác nhân ái điện tử đều chính là những Lewis acid do có khả năng nhận thêm điện tử.

2- Tác nhân ái nhân

Tác nhân ái nhân (*nucleophile*) được định nghĩa là tác nhân phản ứng có ái lực lớn đối với hạt nhân, tức là có xu hướng tấn công vào các trung tâm tích điện dương hay nghèo điện tử. Khi tham gia phản ứng, các tác nhân ái nhân thường nhường đôi điện tử của mình cho trung tâm tích điện dương để hình thành một liên kết cộng hóa trị mới. Thuật ngữ nucleophile bắt nguồn từ nucleus (hạt nhân – đặc trưng trung tâm tích điện dương của nguyên tử), cùng với tiếp vĩ ngữ phile, bắt nguồn từ philo mang nghĩa yêu thích trong tiếng Hy Lạp.

Các tác nhân ái nhân thường là các anion hay các phân tử trung hòa có chứa nguyên tử còn một đôi điện tử tự do dễ dàng nhường đi cho trung tâm tích điện dương. Thường gặp các tác nhân ái nhân như những carbanion, OH^-, RO^- (R: gốc alkyl), $RC\equiv C^-$, X^- (X: halogen), CN^-, CH_3COO^-, H_2O, ROH (R: gốc alkyl), NH_3, RNH_2 (R: gốc alkyl)... Cũng có thể nói các tác nhân ái nhân đều chính là những Lewis base do có khả năng nhường điện tử.

Cần lưu ý khái niệm 'tính ái nhân' (*nucleophilicity*) đặc trưng cho khả năng tham gia phản ứng nhanh hay chậm, trong khi đó tính base đặc trưng cho vị trí cân bằng acid-base. Trong nhiều trường hợp, tính ái nhân đồng biến với tính base, tuy nhiên trong một số trường hợp tính ái nhân lại nghịch biến với tính base. Vấn đề này sẽ được trình bày ở những phần tiếp theo.

3- Tác nhân gốc tự do

Trong một số phản ứng hữu cơ, xảy ra sự bẻ gãy liên kết giữa hai nguyên tử trong phân tử các chất tham gia phản ứng, trong đó mỗi nguyên tử sẽ lấy một điện tử của đôi điện tử dùng chung. Sự bẻ gãy liên kết như vậy sẽ hình thành các gốc tự do (*free radical)* và mỗi gốc tự do sẽ mang một điện tử độc thân. Chúng được hình thành dưới tác dụng của ánh sáng, nhiệt độ, hoặc các chất khơi mào như các peroxide và dẫn xuất. Một trong những loại phản ứng theo cơ chế gốc tự do tiêu biểu là phản ứng halogen hóa alkane. Đặc điểm cơ chế của phản ứng này sẽ được trình bày chi tiết ở chương 'Các hợp chất alkane'.

3.2.3 Phân loại phản ứng hữu cơ trong thực tế

Trong thực tế, cơ chế phản ứng hữu cơ được phân loại dựa trên sự kết hợp giữa kết quả của phản ứng (cộng hợp, thế, tách loại) với bản chất của tác nhân phản ứng được sử dụng (ái điện tử, ái nhân, gốc tự do). Từ đó, các phản ứng hữu cơ thường gặp sẽ được phân loại theo các cơ chế sau đây:

(i) Phản ứng cộng hợp ái điện tử (ký hiệu là A_E, viết tắt của *electrophilic addition reaction)*. Trong phản ứng cộng hợp này, ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng, tác nhân ái điện tử sẽ tấn công vào trung tâm giàu điện tử của chất tham gia phản ứng.

(ii) Phản ứng thế ái điện tử (ký hiệu là S_E, viết tắt của *electrophilic substitution reaction).* Trong phản ứng thế này, ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng, tác nhân ái điện tử sẽ tấn công vào trung tâm giàu điện tử của chất tham gia phản ứng.

(iii) Phản ứng thế ái nhân (ký hiệu là S_N, viết tắt của *nucleophilic substitution reaction).* Trong phản ứng thế này, ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng, tác nhân ái nhân sẽ tấn công vào trung tâm tích điện dương của chất tham gia phản ứng.

(iv) Phản ứng tách loại (ký hiệu là E, viết tắt của *elimination reaction*).

(v) Phản ứng cộng hợp ái nhân (ký hiệu là A_N, viết tắt của *nucleophilic addition reaction).* Trong phản ứng cộng hợp này, ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng, tác nhân ái nhân sẽ tấn công vào trung tâm tích điện dương của chất tham gia phản ứng.

Bên cạnh đó, người ta thường kết hợp cách phân loại này với giá trị phân tử số của phản ứng (*molecularity*). Thông thường một phản ứng hữu cơ xảy ra qua nhiều giai đoạn, trong đó giai đoạn chậm nhất sẽ quyết định đến tốc độ chung của cả quá trình phản ứng. Trong giai đoạn chậm nhất này, nếu có mặt hai loại tiểu phân từ các chất tham gia phản ứng, phân tử số của phản ứng là hai, và phản ứng được gọi là 'lưỡng phân tử' (*bimolecular*). Nếu trong giai đoạn chậm nhất chỉ có mặt một loại tiểu phân, phân tử số của phản ứng là một, và phản ứng được gọi là 'đơn phân tử' (*unimolecular*). Từ đó sẽ có các phản ứng thế ái nhân đơn phân tử (S_N1) và phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử (S_N2).

Cần lưu ý khái niệm 'phân tử số' khác với khái niệm 'bậc của phản ứng'. Khái niệm phản ứng 'đơn phân tử hay lưỡng phân tử' có ý nghĩa hoàn toàn khác với khái niệm 'phản ứng bậc một hay bậc hai'. Bậc của phản ứng là các số mũ trong phương trình tốc độ phản ứng và vấn đề này đã được trình bày ở các giáo trình Hóa đại cương hay Hóa lý. Bậc của phản ứng được xác định bằng thực nghiệm, có thể là số nguyên như bậc một, bậc hai; hoặc cũng có thể không phải là số nguyên. Trong khi đó, khái niệm phân tử số liên quan đến số lượng tiểu phân tham gia phản ứng trong giai đoạn chậm nhất, và phải luôn luôn là số nguyên. Thông thường, phản ứng bậc một là phản ứng đơn phân tử, và phản ứng bậc hai là phản ứng lưỡng phân tử. Tuy nhiên,

nếu sử dụng lượng dư lớn một trong hai tác chất tham gia phản ứng bậc hai, phương trình tốc độ phản ứng chỉ phụ thuộc vào nồng độ của tác chất còn lại. Phản ứng sẽ tuân theo phương trình động học bậc một và thường được gọi là phản ứng 'giả bậc một' (*pseudo-first-order*).

Nếu các phản ứng được phân loại theo những cách nói trên có sự thay đổi số oxy hóa (*oxidation number*) thì sẽ được gọi là phản ứng oxy hóa – khử. Trong các phản ứng oxy hóa – khử, sẽ xảy ra đồng thời quá trình oxy hóa và quá trình khử các chất khử và chất oxy hóa tương ứng. Tuy nhiên, đối với phản ứng của các hợp chất hữu cơ, thường chỉ nhấn mạnh vào hợp chất hữu cơ mà không chú trọng vào các tác nhân vô cơ. Do đó cũng có thể gọi đơn giản là phản ứng oxy hóa hay phản ứng khử với ý nghĩa là quá trình oxy hóa hay quá trình khử của hợp chất hữu cơ mà không cần phải gọi là phản ứng oxy hóa – khử. Dĩ nhiên nếu chất hữu cơ bị oxy hóa thì tác nhân tương ứng sẽ bị khử và ngược lại. Ví dụ có thể gọi 'phản ứng oxy hóa hợp chất alcohol' hay 'phản ứng khử của hợp chất aldehyde'.

Ngoài những trường hợp nói trên, có những phản ứng hữu cơ xảy ra kèm theo sự thay đổi vị trí các liên kết đôi hoặc thay đổi vị trí các nhóm thế trong phân tử, được gọi là các phản ứng đồng phân hóa. Một số phản ứng khác xảy ra kèm theo sự phá hủy bộ khung carbon của phân tử thành những phân tử có cấu trúc nhỏ hơn và nếu chỉ dựa trên cấu trúc của sản phẩm thì không thể nhận ra bộ khung carbon của chất tham gia phản ứng ban đầu. Trường hợp này được gọi là các phản ứng phân hủy. Bên cạnh đó, với sự phát triển của các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp, nhiều phản ứng hữu cơ mới cũng đã xuất hiện. Chương này chỉ tập trung trình bày các đặc điểm về cơ chế tổng quát của năm loại phản ứng hữu cơ thường gặp nói trên.

3.3 GIỚI THIỆU VỀ CÁC PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

Cơ chế phản ứng hóa học là con đường chi tiết mà hệ các chất tham gia phản ứng phải đi qua để tạo ra sản phẩm sau cùng. Cần phải quan tâm đến các giai đoạn trung gian có thể xảy ra trước khi hình thành sản phẩm sau cùng. Xác định cơ chế phản ứng hữu cơ là một vấn đề phức tạp, phải kết hợp các phương pháp hóa học và hóa lý cũng như phải kết hợp các dữ liệu thực nghiệm với các dự đoán về mặt lý thuyết mới có thể đề nghị được một cơ chế phản ứng hợp lý nhất so

với những đề nghị khác. Thực tế không thể đề nghị được một cơ chế phản ứng hợp lý nếu chỉ dựa trên một dữ kiện hay một vài dữ kiện riêng biệt. Ngày nay, với sự phát triển của các phương pháp phân tích hóa lý hiện đại cùng với sự phát triển của lĩnh vực hóa tính toán, cơ chế của nhiều phản ứng cũng đã được làm sáng tỏ.

Phần này sẽ giới thiệu một cách tổng quát các phương pháp thường được sử dụng để xác định cơ chế phản ứng hữu cơ: (i) Phương pháp dựa trên cấu trúc của sản phẩm trung gian, (ii) xác định động học của phản ứng, (iii) khảo sát hóa lập thể của phản ứng, và (iv) sử dụng nguyên tử đánh dấu. Cần lưu ý ngoài bốn phương pháp này, những phương pháp khác cũng được sử dụng để góp phần làm sáng tỏ cơ chế phản ứng. Ví dụ dựa trên ảnh hưởng của dung môi sử dụng trong phản ứng, dựa vào cấu trúc của xúc tác được sử dụng, dựa vào cấu trúc của sản phẩm phản ứng, ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau lên phản ứng... Vấn đề này sẽ lần lượt được trình bày ở những chương tiếp theo.

3.3.1 Dựa trên cấu trúc của các sản phẩm trung gian

Xác định được cấu trúc của các sản phẩm trung gian trong một phản ứng nhiều giai đoạn là mục tiêu quan trọng của việc nghiên cứu cơ chế phản ứng. Các sản phẩm trung gian nếu được xác định rõ sẽ có đóng góp lớn cho việc làm sáng tỏ cơ chế phản ứng liên quan. Lượng chất trung gian có mặt trong hệ phản ứng tại một thời điểm nào đó phụ thuộc vào tốc độ giai đoạn hình thành và tốc độ giai đoạn chuyển hóa hợp chất trung gian tiếp theo. Trong một số trường hợp, có thể phân lập và xác định cấu trúc của sản phẩm trung gian. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, sự hình thành và chuyển hóa sản phẩm trung gian xảy ra quá nhanh nên không thể phân lập được. Khi đó, các phương pháp phổ hóa lý hiện đại sẽ cung cấp bằng chứng về sự tồn tại của các sản phẩm trung gian trong phản ứng.

Các sản phẩm trung gian của phản ứng có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng một chất mới có khả năng phản ứng dễ dàng với hợp chất trung gian. Từ cấu trúc của sản phẩm tách ra được, có thể dự đoán được cấu trúc của sản phẩm trung gian. Cũng có thể tách sản phẩm trung gian ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách hạ thấp nhiệt độ thật nhanh hay tách xúc tác ra khỏi phản ứng. Trong thực tế, cấu trúc của sản phẩm trung gian

thường được nghiên cứu bằng những phương pháp quang phổ hóa lý thích hợp ở nồng độ thấp, ví dụ phương pháp phổ khả kiến – tử ngoại (UV-VIS, viết tắt của *Ultraviolet-visible*), phổ hồng ngoại (IR, viết tắt của Infrared), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR, viết tắt của *Nuclear magnetic resonance*), cộng hưởng thuận từ điện tử (EPR, viết tắt của *electron paramagnetic resonance*)... Nguyên tắc của những phương pháp quang phổ hóa lý hiện đại này được trình bày chi tiết trong các giáo trình về phân tích hóa lý hay phân tích dụng cụ.

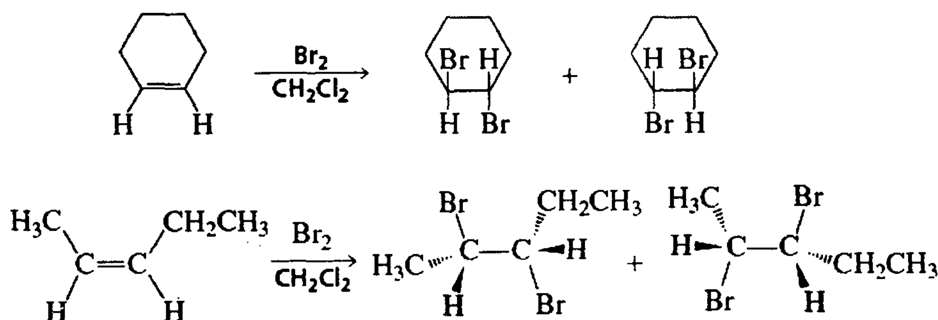
3.3.2 Xác định động học của phản ứng

Việc xác định được động học của phản ứng cũng là một đóng góp quan trọng trong việc nghiên cứu cơ chế phản ứng. Tốc độ của phản ứng là sự biến thiên nồng độ của chất tham gia phản ứng hay của sản phẩm phản ứng trong một đơn vị thời gian trong một đơn vị thể tích. Vấn đề này được trình bày chi tiết trong các giáo trình Hóa lý. Nhiều phương pháp có thể được sử dụng để xác định tốc độ phản ứng, đặc biệt là các phương pháp quang phổ hóa lý do có thể theo dõi nhanh và liên tục sự biến đổi nồng độ trong quá trình phản ứng. Ngoài ra, có thể sử dụng phương pháp theo dõi sự biến đổi của pH trong những phản ứng sử dụng acid hay base, sử dụng phương pháp theo dõi sự biến đổi của độ dẫn điện trong những phản ứng có các tiểu phân ion, hoặc sử dụng phương pháp theo dõi sự biến đổi của độ quay cực trong những phản ứng liên quan đến các hợp chất quang hoạt.

Các dữ liệu động học sẽ cung cấp thông tin về giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng trong một phản ứng nhiều giai đoạn. Bằng cách so sánh quy luật động học có được từ thực nghiệm với các quy luật động học dự đoán cho nhiều cơ chế khác nhau được đề nghị cho phản ứng, có thể loại trừ được những cơ chế phản ứng không hợp lý. Tuy nhiên, việc sử dụng các dữ liệu về động học để nghiên cứu cơ chế phản ứng trong nhiều trường hợp cũng không phải là vấn đề đơn giản. Một quy luật động học vẫn có thể phù hợp cho nhiều cơ chế phản ứng có liên quan. Ngoài ra, các dữ liệu động học phản ứng không cho biết bất cứ thông tin gì về cấu trúc của sản phẩm trung gian ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng. Mặc dù vậy, việc kết hợp các thông tin về động học với các thông tin khác sẽ góp phần quan trọng cho việc làm sáng tỏ cơ chế phản ứng.

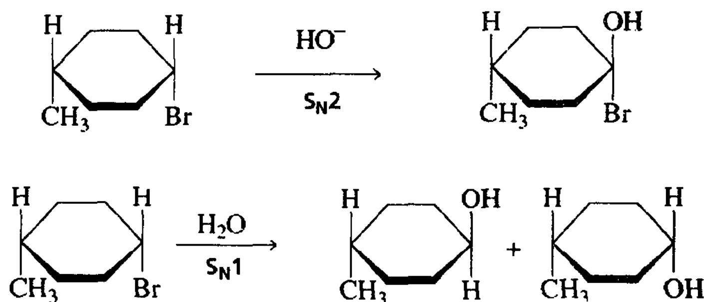
3.3.3 Khảo sát hóa lập thể của phản ứng

Khảo sát đặc điểm hóa lập thể của phản ứng là một trong những phương pháp có đóng góp quan trọng cho việc nghiên cứu cơ chế phản ứng. Từ cấu trúc lập thể của sản phẩm phản ứng, có thể biết thêm những thông tin quan trọng về cơ chế của phản ứng liên quan. Một ví dụ tiêu biểu của việc dự đoán cơ chế phản ứng dựa trên hóa lập thể của sản phẩm được hình thành là phản ứng cộng hợp ái điện tử của bromine vào liên kết đôi C=C. Phân tích cấu trúc của sản phẩm phản ứng cộng hợp bằng những phương pháp hóa lý hiện đại đã cho thấy hai nguyên tử Br trong sản phẩm của phản ứng phân bố ở cấu hình *trans* với nhau trong không gian. Điều này chứng tỏ hai nguyên tử Br không thể tấn công cùng một lúc vào liên kết đôi C=C, vì nếu như vậy sẽ hình thành sản phẩm có cấu hình *cis*. Từ đó có thể dự đoán rằng phản ứng xảy ra theo cơ chế hai giai đoạn và hai phần tương ứng của tác nhân ái điện tử sẽ tấn công vào hai phía ngược nhau so với liên kết đôi.



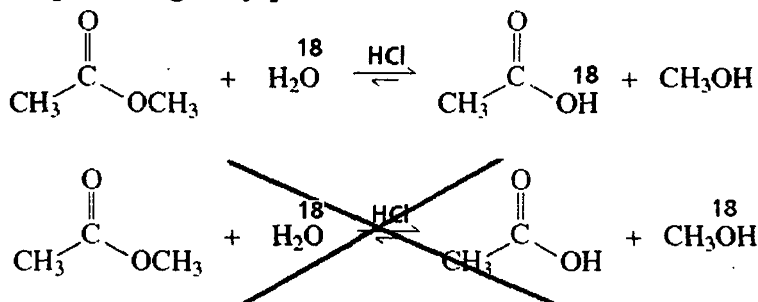
Một ví dụ khác là phản ứng thủy phân dẫn xuất halogen theo cơ chế thế ái nhân. Phân tích cấu trúc của sản phẩm phản ứng bằng các phương pháp hóa lý hiện đại cho thấy bằng cách thay đổi điều kiện phản ứng, có thể thu được hai loại sản phẩm khác nhau từ cùng một chất tham gia phản ứng ban đầu. Trong điều kiện này, thu được sản phẩm thế có cấu hình không gian tại tâm phản ứng ngược lại so với cấu hình của chất tham gia phản ứng ban đầu. Điều này chứng tỏ ở giai đoạn chậm của phản ứng tác nhân thế sẽ tấn công vào phía ngược lại so với tác nhân bị thế. Trong điều kiện khác, thu được một hỗn hợp hai sản phẩm, trong đó một sản phẩm thế có cấu hình không gian tại tâm phản ứng ngược lại so với cấu hình ban đầu và sản phẩm còn lại có cấu hình tại tâm phản ứng giống với cấu hình ban đầu. Điều

này chứng tỏ tác nhân thế có thể tấn công vào cả hai phía, nghĩa là ở giai đoạn chậm của phản ứng đã không có sự tham gia của tác nhân bị thế. Chi tiết về hóa lập thể của phản ứng cộng hợp ái điện tử cũng như của phản ứng thế ái nhân sẽ lần lượt được trình bày ở các chương tiếp theo.

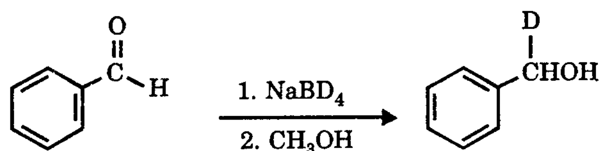


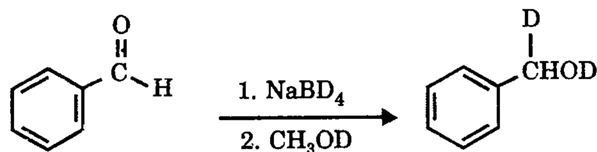
3.3.4 Phương pháp sử dụng nguyên tử đánh dấu

Sử dụng nguyên tử đánh dấu để nghiên cứu cơ chế phản ứng cũng là một phương pháp hữu hiệu. Các nghiên cứu trước đây cho thấy đưa một nguyên tử đánh dấu vào phân tử không làm thay đổi đáng kể đến khả năng phản ứng. Do đó, dựa vào sự biến đổi vị trí của nguyên tử đánh dấu khi đi từ chất tham gia phản ứng đến sản phẩm của phản ứng, có thể theo dõi được sự diễn biến của phản ứng và biết thêm những thông tin quan trọng về cơ chế phản ứng. Ví dụ xét phản ứng thủy phân ester trong môi trường acid để chuyển hóa thành carboxylic acid và alcohol. Bằng cách sử dụng nước có nguyên tử oxygen được đánh dấu bằng đồng vị ^{18}O, có thể dự đoán được những thông tin quan trọng về cơ chế phản ứng thủy phân. Kết quả phân tích sản phẩm cho thấy nguyên tử ^{18}O phân bố trong sản phẩm carboxylic acid chứ không phân bố trong phân tử alcohol. Thông tin này kết hợp với các thông tin về động học phản ứng đã giúp dự đoán được cơ chế phản ứng thủy phân.



Một ví dụ khác là phản ứng khử các hợp chất aldehyde thành alcohol tương ứng với tác nhân khử sử dụng là $NaBH_4$ và sau đó thủy phân trong nước. Bằng cách sử dụng tác nhân khử có nguyên tử đánh dấu là $NaBD_4$, có thể biết thêm những thông tin quan trọng về cơ chế phản ứng khử aldehyde thành alcohol. Kết quả phân tích sản phẩm alcohol bằng các phương pháp phân tích hóa lý hiện dại cho thấy nguyên tử D liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon của nhóm carbonyl ban đầu, chứng tỏ có sự tấn công của D^- vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbonyl. Bên cạnh đó, thay đổi dung môi ở giai đoạn thủy phân bằng những dung môi có nguyên tử đánh dấu cũng cung cấp thêm thông tin về cơ chế của phản ứng. Chi tiết về cơ chế phản ứng khử hợp chất carbonyl thành alcohol sẽ được trình bày ở các chương tiếp theo.





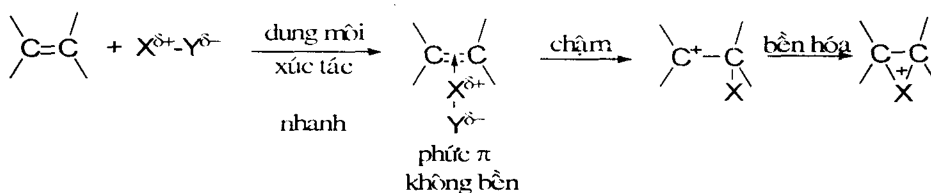
3.4 CƠ CHẾ TỔNG QUÁT CỦA CÁC PHẢN ỨNG HỮU CƠ THƯỜNG GẶP

Đến giai đoạn này của chương trình Hóa hữu cơ, sinh viên chưa nghiên cứu các phản ứng cụ thể của từng loại nhóm chức. Vì vậy phần này chỉ trình bày các đặc điểm cơ bản nhất về cơ chế phản ứng hữu cơ mà không đi vào chi tiết. Để từ đó, sinh viên có thể nắm bắt được những vấn đề tổng quát về cơ chế của những phản ứng hữu cơ thường gặp. Các phản ứng cụ thể sẽ lần lượt được giới thiệu ở các chương tiếp theo. Ở từng chương tương ứng với từng loại nhóm chức, cơ chế phản ứng cũng sẽ được nhắc lại với mục đích nhấn mạnh tầm quan trọng của vấn đề. Bên cạnh đó, các vấn đề quan trọng như khả năng phản ứng, hướng của phản ứng, đặc điểm lập thể của phản ứng... cũng sẽ được trình bày chi tiết ở đó.

3.4.1 Phản ứng cộng hợp ái điện tử

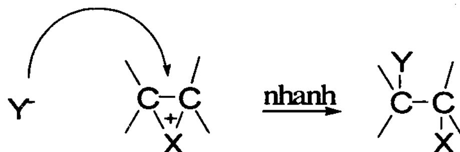
Phản ứng cộng hợp ái điện tử (A_E) là phản ứng đặc trưng của hợp chất hữu cơ chứa liên kết đôi C=C hoặc liên kết ba C≡C. Xét phản ứng cộng hợp của tác nhân phân cực X-Y nào đó vào liên kết đôi C=C (giả sử X mang một phần điện tích dương, Y sẽ mang một phần điện tích âm). Khi phản ứng xảy ra, các orbital p của liên kết π sẽ bị phá hủy và hai liên kết π được hình thành giữa hai nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C và hai phần của tác chất X-Y. Cần lưu ý là hai phần của tác chất X-Y không đồng thời tấn công vào liên kết đôi C=C mà phản ứng sẽ trải qua các giai đoạn khác nhau:

1- Giai đoạn thứ nhất: Dưới sự trợ giúp của dung môi và xúc tác, phần mang điện tích dương X của tác nhân X-Y sẽ tấn công vào liên kết đôi C=C tạo thành phức π. Trong phức π chưa có sự hình thành liên kết thật sự giữa X và các nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C. Sau đó phức π chuyển chậm thành carbocation, trong đó liên kết π của C=C bị phá vỡ và hình thành liên kết σ giữa X và một nguyên tử carbon. Giai đoạn tạo phức π xảy ra nhanh, trong khi đó giai đoạn tạo carbocation xảy ra chậm và do đó sẽ quyết định tốc độ chung của phản ứng. Trong trường hợp X còn đôi điện tử tự do, carbocation này có thể bền hóa bằng cách hình thành cation vòng do tương tác giữa orbital p trống của nguyên tử carbon mang điện tích dương và cặp điện tử chưa sử dụng của X.



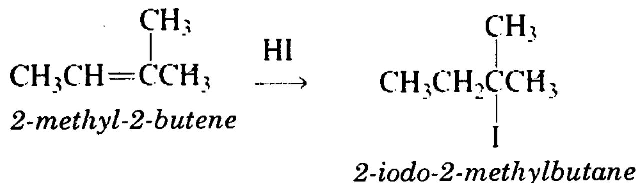
2- Giai đoạn thứ hai: Sau khi hình thành cation vòng, phần tác nhân mang điện tích âm Y- còn lại sẽ tấn công vào cation này. Ở giai đoạn này tác nhân ái nhân Y- sẽ tấn công vào phía ngược lại so với X, do án ngữ không gian của cation vòng. Phản ứng cộng hợp tác nhân X-Y vào liên kết đôi C=C do đó xảy ra theo kiểu cộng hợp *trans-*, X và Y sẽ đi vào 2 phía ngược nhau của liên kết đôi C=C. Giai đoạn này xảy ra nhanh nên không có ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của phản ứng. Do ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ chung của phản

ứng có sự tấn công của tác nhân ái điện tử X vào liên kết đôi C=C giàu điện tử, phản ứng cộng hợp này được gọi là phản ứng cộng hợp ái điện tử.

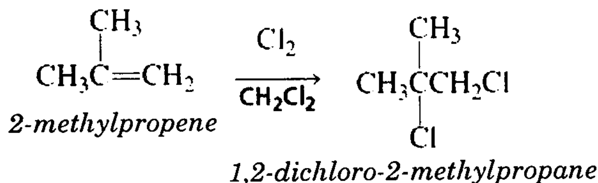


Sau đây là một số ví dụ tiêu biểu về những phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử. Các ví dụ này sẽ giúp cho sinh viên đến thời điểm này có một cái nhìn tổng quát về những phản ứng cộng hợp ái điện tử thường gặp. Những vấn đề quan trọng như khả năng phản ứng, hướng của phản ứng, độ chọn lọc của phản ứng, khả năng chuyển vị làm thay đổi khung carbon, đặc điểm lập thể của phản ứng... đối với các phản ứng cộng hợp ái điện tử sẽ được trình bày chi tiết ở chương 'Các hợp chất alkene', 'Các hợp chất alkadiene' và 'Các hợp chất alkyne'.

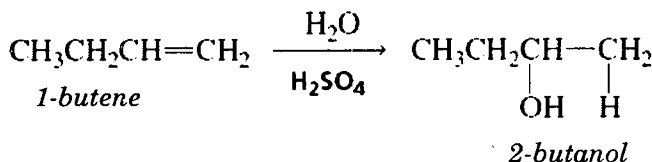
- Phản ứng cộng HX vào alkene:



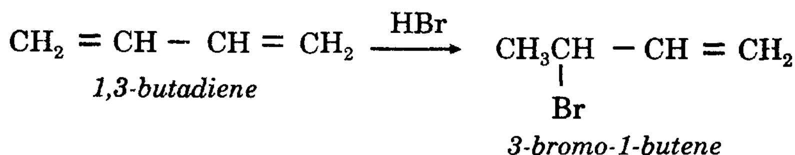
- Phản ứng cộng halogen vào alkene:

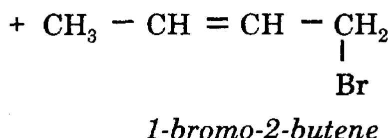


- Phản ứng cộng hợp nước vào alkene:

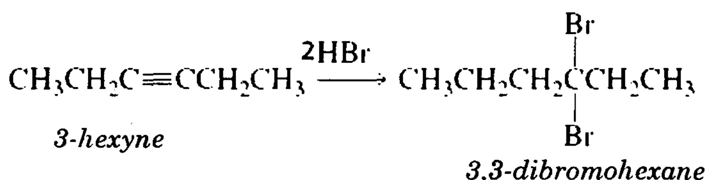


• Phản ứng cộng HX và 1,3-alkađiene:

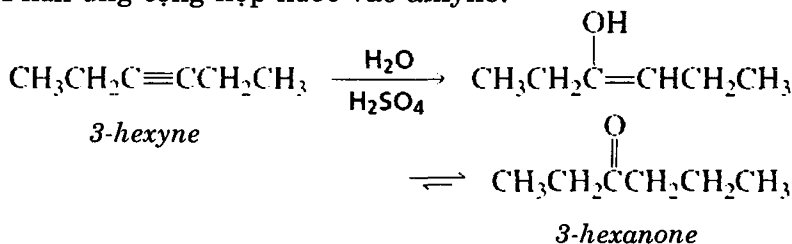




• Phản ứng cộng HX vào alkyne:



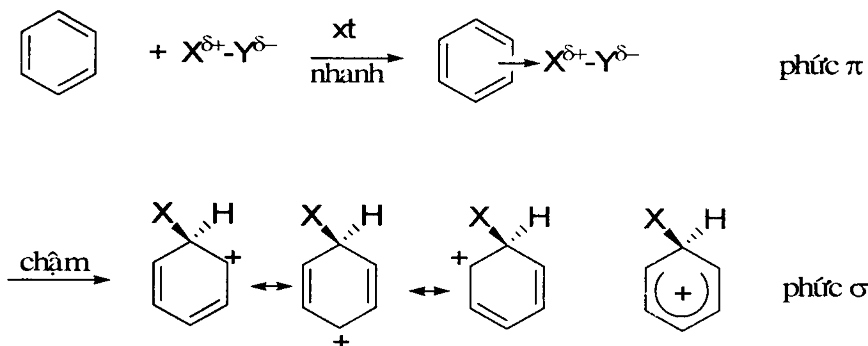
• Phản ứng cộng hợp nước vào alkyne:



3.4.2 Phản ứng thế ái điện tử

Phản ứng thế ái điện tử (S_E) là phản ứng thế đặc trưng của benzene và dẫn xuất cũng như các hợp chất hydrocarbon thơm nói chung. Trong đó, tác nhân ái điện tử tấn công vào nhân thơm thường là một cation hay phần dương của một phân tử phân cực. Nhóm bị thế tách ra nhưng sẽ không mang theo đôi điện tử, hầu hết trong các trường hợp là proton H^+. Tác nhân ái điện tử có thể đi từ nhiều nguồn khác nhau và được hình thành bằng nhiều cách khác nhau. Tuy nhiên các phản ứng này đều tuân theo một cơ chế chung, gồm có hai giai đoạn và là phản ứng lưỡng phân tử. Ví dụ xét phản ứng giữa một tác nhân phân cực X-Y nào đó với benzene (giả sử X mang một phần điện tích dương, Y sẽ mang một phần điện tích âm), cơ chế phản ứng gồm hai giai đoạn:

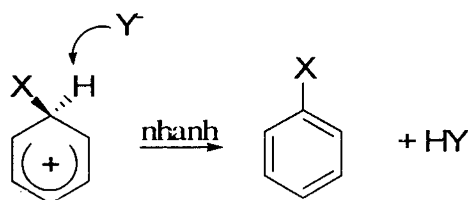
1- Giai đoạn thứ nhất: Đây là giai đoạn tạo phức σ (benzonium cation), được mô tả như sau:



Tác nhân ái điện tử tấn công vào nhân thơm trước hết sẽ hình thành phức π không bền. Trong phức π, hệ điện tử π của nhân thơm vẫn được bảo toàn và chưa có liên kết cộng hóa trị giữa tác nhân ái điện tử và nguyên tử carbon của nhân thơm. Quá trình tạo thành cũng như phân hủy các phức π xảy ra nhanh hơn nhiều so với các giai đoạn khác nên không có ảnh hưởng nhiều lên tốc độ phản ứng cũng như bản chất của sản phẩm được hình thành. Thông thường thì không thể cô lập được các phức π, tuy nhiên sự tồn tại của phức π được xác nhận bằng các phương pháp phân tích hóa lý.

Phức π sẽ chuyển hóa thành phức σ hay còn gọi là benzonium cation. Phức σ là sản phẩm trung gian không bền của phản ứng thế ái điện tử. Trong phức σ đã hình thành liên kết thực sự giữa tác nhân ái điện tử và một nguyên tử carbon của nhân thơm. Đó là một cation vòng không no, bốn điện tử π được phân bố trên năm orbital p của năm nguyên tử carbon vẫn ở trạng thái lai hóa sp^2. Nguyên tử carbon còn lại có tham gia liên kết với tác nhân ái điện tử chuyển sang trạng thái lai hóa sp^3, có cấu trúc tứ diện. Giai đoạn tạo phức σ là giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng thế ái điện tử.

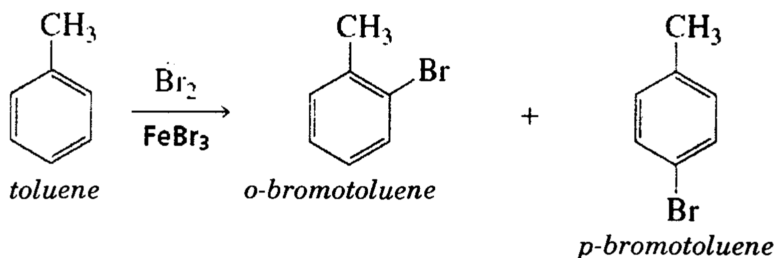
2- Giai đoạn thứ hai: Đây là giai đoạn tách proton để trở lại cấu trúc vòng thơm bền, được mô tả như sau:



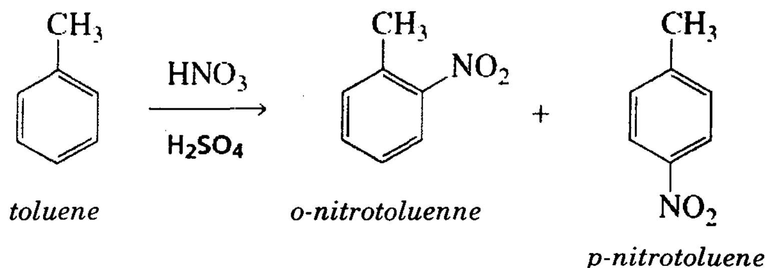
Trong giai đoạn này, dưới tác dụng của tác nhân ái nhân là phần Y^- còn lại của tác nhân X–Y, proton H^+ được tách ra tạo thành sản phẩm thế của phản ứng. Giai đoạn tạo phức σ ở trên có sự phá hủy tính thơm của vòng benzene. Ngược lại, giai đoạn tách proton sẽ tái tạo tính thơm của vòng benzene, tức là nguyên tử carbon tham gia liên kết với tác nhân ái điện tử sẽ chuyển từ trạng thái lai hóa sp^3 trong phức σ sang trạng thái lai hóa sp^2 của nhân thơm. Giai đoạn tách proton này xảy ra nhanh và không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của phản ứng thế ái điện tử.

Sau đây là một số ví dụ tiêu biểu về những phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử của benzene và các dẫn xuất từ benzene chứa các nhóm thế khác nhau. Các ví dụ này sẽ giúp cho sinh viên đến thời điểm này có một cái nhìn tổng quát về những phản ứng thế ái điện tử thường gặp. Những vấn đề quan trọng như ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau lên khả năng phản ứng, hướng của phản ứng, độ chọn lọc của phản ứng... đối với các phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm sẽ được trình bày chi tiết ở chương 'Các hợp chất hydrocarbon thơm'.

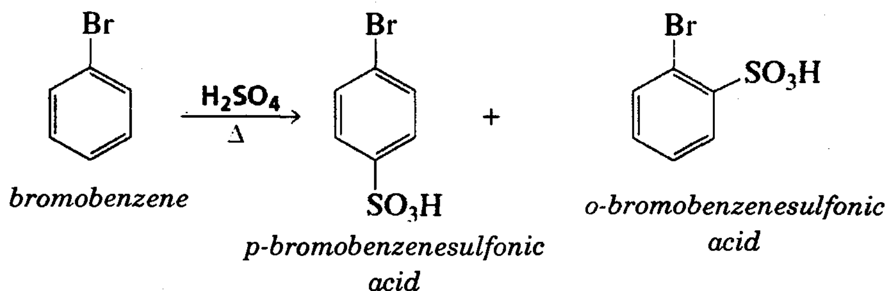
- Phản ứng halogen hóa vào nhân thơm:



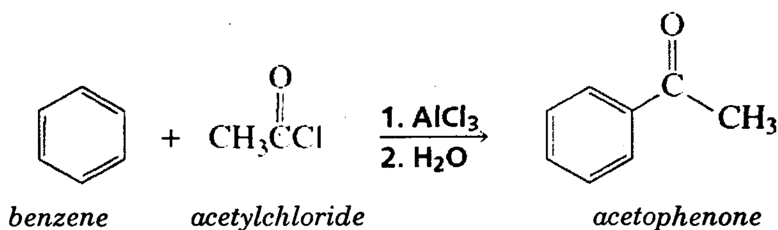
- Phản ứng nitro hóa vào nhân thơm:



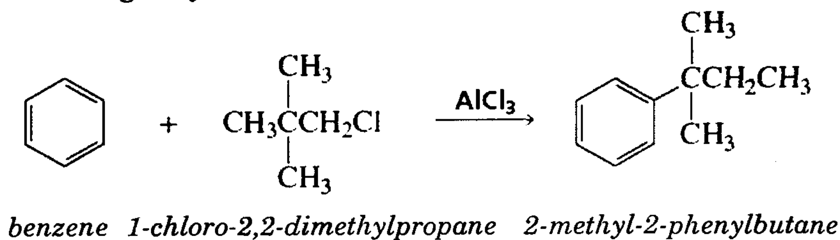
• Phản ứng sulfo hóa vào nhân thơm thơm:

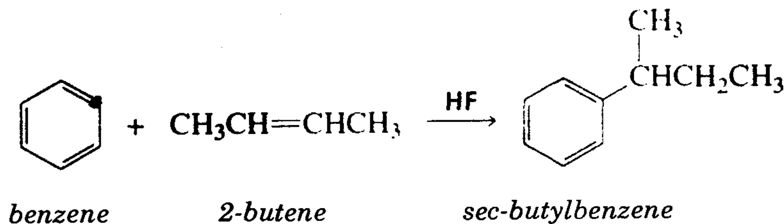


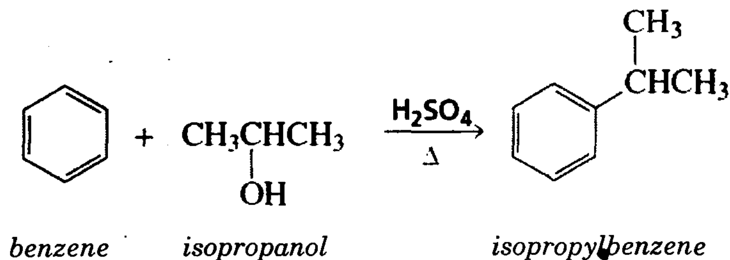
• Phản ứng acyl hóa theo Friedel-Crafts:



• Phản ứng alkyl hóa theo Friedel-Crafts:



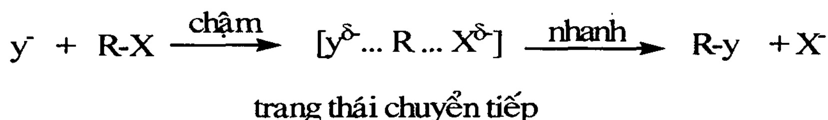




3.4.3. Phản ứng thế ái nhân

Phản ứng thế ái nhân (S_N) là một trong những phản ứng đặc trưng của các dẫn xuất halogen R–X và những hợp chất hữu cơ có cấu trúc tương tự. Phản ứng thế ái nhân có thể xảy ra theo cơ chế đơn phân tử hoặc lưỡng phân tử, tùy thuộc vào cấu tạo của gốc hydrocarbon, bản chất của tác nhân ái nhân, cũng như dung môi sử dụng cho phản ứng. Ví dụ xét phản ứng thế của dẫn xuất halogen R–X với một tác nhân ái nhân y^- nào đó, tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể mà phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử và đơn phân tử:

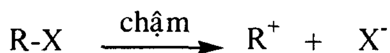
1- Phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử (S_N2): cơ chế phản ứng S_N2 có thể được tóm tắt như sau:

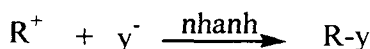


Ở giai đoạn chậm nhất quyết định tốc độ phản ứng có sự tham gia đồng thời của dẫn xuất halogen và tác nhân ái nhân. Ở trạng thái chuyển tiếp, ba trung tâm y, X, và nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với halogen nằm trong cùng một đường thẳng để bảo đảm mức năng lượng thấp nhất. Liên kết C–y được hình thành đồng thời với sự yếu đi và đứt liên kết C–X. Hai liên kết C–y và C–X đều là những liên kết yếu và chưa hoàn chỉnh ở trạng thái chuyển tiếp. Tiếp theo là giai đoạn hình thành liên kết C–y cùng với việc giải phóng anion halide (*halogenua*) X^-.

Nếu tác nhân ái nhân y^- không dư nhiều, phản ứng S_N2 tuân theo phương trình tốc độ phản ứng bậc hai: $r = k[y^-].[R–X]$. Cần nhắc lại khái niệm 'phản ứng bậc hai' và khái nhiệm 'phản ứng lưỡng phân tử' có ý nghĩa hoàn toàn khác nhau. Khái niệm 'phản ứng lưỡng phân tử' là một khái niệm lý thuyết, có ý nghĩa trong giai đoạn chậm của quá trình phản ứng có sự tham gia đồng thời của cả dẫn xuất halogen và tác nhân ái nhân. Trong khi đó khái niệm 'phản ứng bậc hai' có ý nghĩa liên quan đến tốc độ của phản ứng và được xác định bằng thực nghiệm. Có thể đưa một phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử bậc hai thành phản ứng tuân theo phương trình động học bậc một bằng cách dùng dư nhiều lần tác nhân ái nhân.

2- Phản ứng thế ái nhân đơn phân tử (S_N1): cơ chế phản ứng S_N1 có thể được tóm tắt như sau:



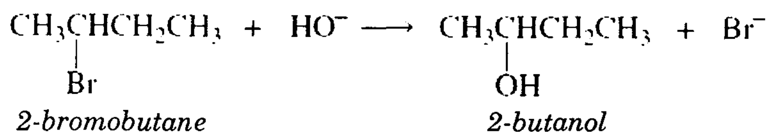


Ở giai đoạn chậm nhất quyết định tốc độ phản ứng không có sự tham gia của tác nhân ái nhân. Giai đoạn chậm nhất là giai đoạn ion hóa, hình thành carbocation trung gian có cấu trúc phẳng (hoặc gần phẳng). Tiếp theo là giai đoạn tấn công của tác nhân ái nhân vào trung tâm tích điện dương. Giai đoạn này xảy ra nhanh, không quyết định tốc độ phản ứng. Các phản ứng S_N1 thường tuân theo phương trình tốc độ phản ứng bậc một: $r = k[R\text{–}X]$. Tốc độ phản ứng chỉ phụ thuộc vào nồng độ của dẫn xuất halogen mà không phụ thuộc vào nồng độ của tác nhân ái nhân. Cần nhắc lại hai khái niệm 'phản ứng đơn phân tử' và 'phản ứng bậc một' có ý nghĩa hoàn toàn khác nhau, mặc dù các phản ứng đơn phân tử thường là phản ứng bậc một.

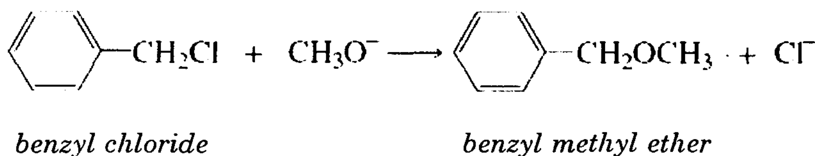
Phản ứng thế ái nhân của các dẫn xuất halogen R–X và những hợp chất hữu cơ có cấu trúc tương tự xảy ra với sự có mặt của tác nhân ái nhân thích hợp, thường xảy ra trong môi trường có tính base. Các hợp chất alcohol R–OH cũng có khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân, tuy nhiên phản ứng không thể xảy ra trong môi trường có tính base mà chỉ xảy ra khi có mặt của xúc tác acid. Các tác nhân ái nhân thông thường có tính ái nhân và tính base yếu hơn nhóm bị thế là OH^-. Phản ứng không xảy ra theo hướng hình thành một base mạnh hơn từ một base yếu hơn. Khi có mặt xúc tác acid, nhóm –OH được proton hóa và sẽ tách ra ở dạng phân tử nước, có tính base và tính ái nhân yếu, giúp cho phản ứng xảy ra dễ dàng hơn.

Sau đây là một số ví dụ tiêu biểu về những phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân. Các ví dụ này sẽ giúp cho sinh viên đến thời điểm này có một cái nhìn tổng quát về những phản ứng thế ái nhân thường gặp. Những vấn đề quan trọng như khả năng phản ứng, hướng của phản ứng, độ chọn lọc của phản ứng, khả năng chuyển vị làm thay đổi khung carbon, đặc điểm lập thể của phản ứng... đối với các phản ứng thế ái nhân sẽ được trình bày chi tiết ở chương 'Các dẫn xuất halogen và hợp chất cơ magnesium'.

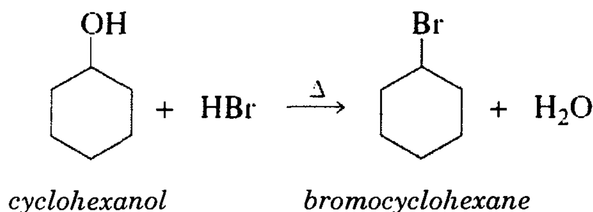
• Phản ứng thủy phân dẫn xuất halogen:



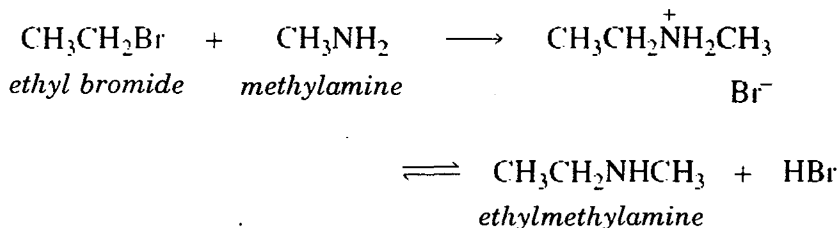
• Phản ứng tạo thành ether theo phương pháp Williamson:



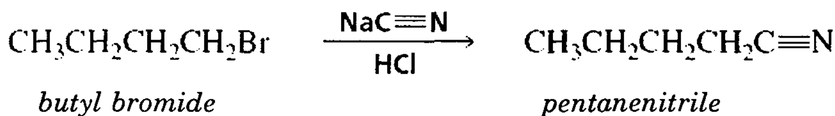
• Phản ứng tạo thành dẫn xuất halogen từ alcohol:



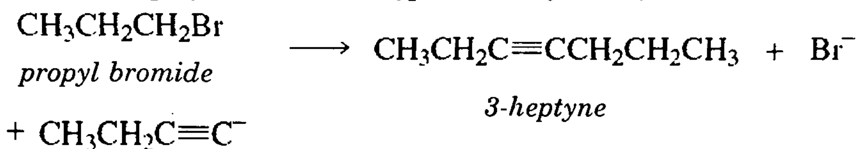
• Phản ứng tạo thành các hợp chất amine:



• Phản ứng tạo thành hợp chất nitrile:



• Phản ứng tạo thành các hợp chất alkyne mạch dài:

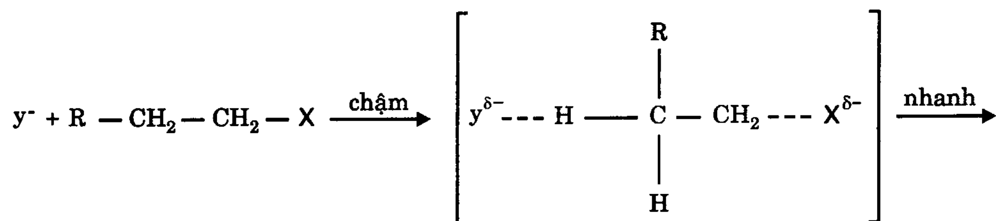




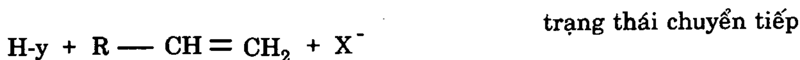
3.4.4 Phản ứng tách loại

Phản ứng tách loại (*E*) cũng là một trong những phản ứng đặc trưng của các dẫn xuất halogen R–X và những hợp chất hữu cơ có cấu trúc tương tự. Những hợp chất này có thể tham gia phản ứng tách loại HX khi có mặt một base mạnh để hình thành các alkene tương ứng. Các base mạnh được sử dụng trong phản ứng tách loại thường là RO^-, OH^-, NH_2^-... Phản ứng tách loại thường cho nhiều sản phẩm hơn phản ứng thế, trong đó sẽ có một sản phẩm chính. Phản ứng tách loại của dẫn xuất halogen có thể xảy ra theo cơ chế tách loại lưỡng phân tử hoặc đơn phân tử, tùy thuộc vào cấu trúc của gốc hydrocarbon cũng như điều kiện thực hiện phản ứng. Ví dụ xét phản ứng tách loại HX từ dẫn xuất halogen R–X khi có mặt của một tác nhân base y^- nào đó tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể mà phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế tách loại lưỡng phân tử và đơn phân tử:

1- Phản ứng tách loại lưỡng phân tử (E2): Cơ chế của phản ứng tách loại lưỡng phân tử của dẫn xuất halogen dưới tác dụng của base có thể được tóm tắt như sau:



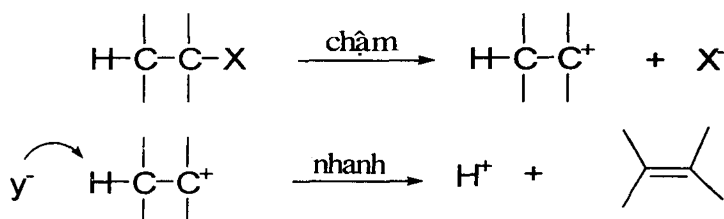
trạng thái chuyển tiếp



Ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ của phản ứng, có sự tham gia đồng thời của cả dẫn xuất halogen và base y^-. Phản ứng xảy ra qua giai đoạn hình thành trạng thái chuyển tiếp mà không có sự hình thành carbocation trung gian. Ở giai đoạn này có sự tấn công của base vào nguyên tử hydrogen ở vị trí β so với C-X, hình thành một liên kết yếu đồng thời với sự phá vỡ liên kết C-X. Tiếp theo là giai đoạn hình thành sản phẩm tách loại là alkene tương ứng. Giai đoạn này xảy ra nhanh và không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của quá trình. Nồng độ base sử dụng cho quá trình tách loại có ảnh hưởng đến tốc độ

phản ứng. Tốc độ phản ứng tách loại lưỡng phân tử tương tự như đối với phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử, tuân theo phương trình động học bậc hai: r = k[R–X].[y^-].

2. Phản ứng tách loại đơn phân tử (E1): Cơ chế của phản ứng tách loại E_1 của dẫn xuất halogen dưới tác dụng của base có thể được tóm tắt như sau:



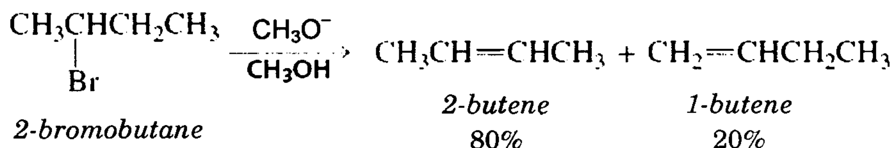
Giai đoạn chậm quyết định tốc độ của quá trình phản ứng tách loại đơn phân tử cũng tương tự như trường hợp phản ứng thế ái nhân đơn phân tử, là giai đoạn hình thành carbocation trung gian. Ở giai đoạn chậm này không có sự tham gia của base. Tuy nhiên, ở giai đoạn tiếp theo sẽ không xảy ra sự tấn công của tác nhân y^- vào nguyên tử carbon tích điện dương như đối với các phản ứng thế. Base được sử dụng trong phản ứng sẽ tách nguyên tử hydrogen ở carbon β so với C-X, hình thành sản phẩm tách loại là alkene. Tốc độ phản ứng tách loại E1 tương tự như đối với phản ứng thế ái nhân đơn phân tử, không phụ thuộc vào nồng độ của base sử dụng và tuân theo phương trình động học bậc một: r = k[R–X].

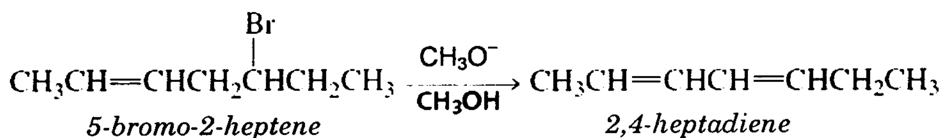
Phản ứng tách loại của các dẫn xuất halogen R–X và những hợp chất hữu cơ có cấu trúc tương tự xảy ra khi có mặt một base mạnh. Các hợp chất alcohol R–OH cũng có khả năng tham gia phản ứng tách loại hình thành các hợp chất alkene tương ứng. Tuy nhiên, khác với trường hợp các dẫn xuất halogen, phản ứng tách nước từ alcohol không thể xảy ra trong môi trường có tính base mà chỉ xảy ra trong môi trường có tính acid. Sử dụng các base mạnh hơn OH^- cũng không có khả năng thúc đẩy phản ứng tách loại xảy ra. Khi có mặt xúc tác acid, nhóm –OH được proton hóa và sẽ tách ra ở dạng phân tử nước, có tính base yếu, giúp cho phản ứng xảy ra dễ dàng hơn.

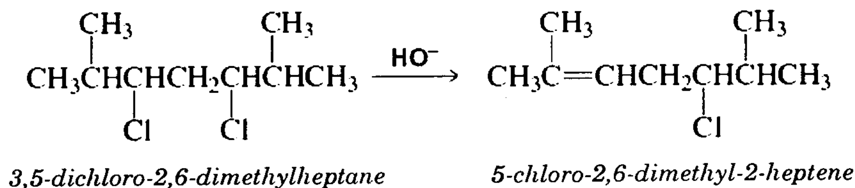
Sau đây là một số ví dụ tiêu biểu về những phản ứng xảy ra theo cơ chế tách loại để hình thành các hợp chất không no. Các ví dụ này sẽ giúp cho sinh viên đến thời điểm này có một cái nhìn tổng quát về

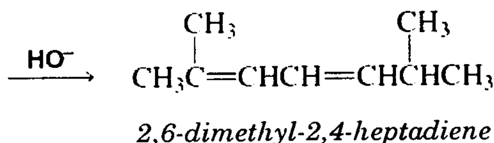
những phản ứng tách loại thường gặp. Những vấn đề quan trọng như khả năng phản ứng, hướng của phản ứng, độ chọn lọc của phản ứng, khả năng chuyển vị làm thay đổi khung carbon, đặc điểm lập thể của phản ứng... đối với các phản ứng tách loại sẽ được trình bày chi tiết ở chương 'Các hợp chất alcohol'.

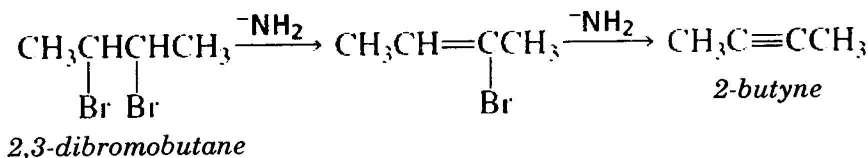
Phản ứng tách loại HX từ các dẫn xuất halogen:



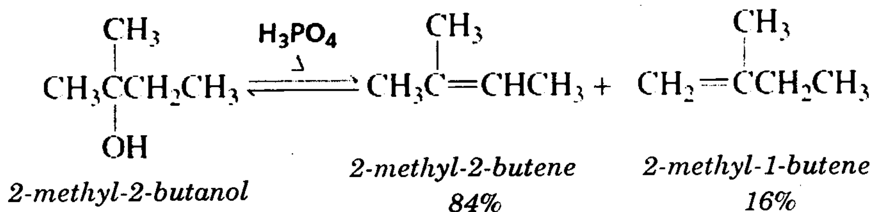




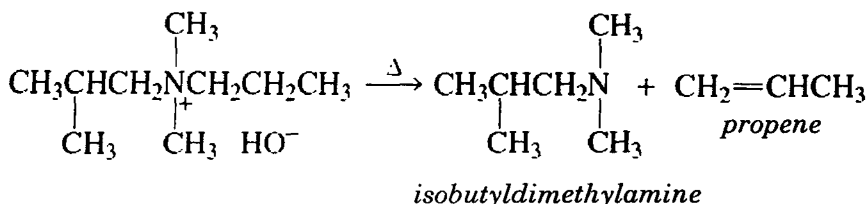




- Phản ứng tách nước từ alcohol:



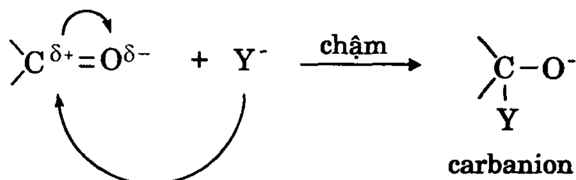
• Phản ứng tách loại muối ammonium bậc bốn:



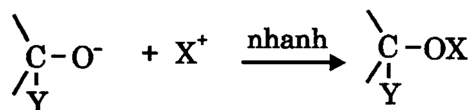
3.4.5 Phản ứng cộng hợp ái nhân

Phản ứng cộng hợp ái nhân (A_N) là phản ứng cộng hợp đặc trưng của các hợp chất aldehyde và ketone. Nhóm carbonyl của những hợp chất này là một nhóm chức chưa no, trong đó mật độ điện tử tập trung xung quanh nguyên tử oxygen nhiều hơn so với nguyên tử carbon. Nguyên tử carbon do đó mang một phần điện tích đương, nên sẽ là trung tâm phản ứng chịu sự tấn công của các tác nhân ái nhân. Ví dụ xét phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl với một tác nhân phân cực X-Y nào đó (giả sử X mang một phần điện tích dương, Y sẽ mang một phần điện tích âm), cơ chế phản ứng gồm hai giai đoạn:

1- Giai đoạn thứ nhất: Ở giai đoạn này, phần tác nhân ái nhân Y- tích điện âm sẽ tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của các tác nhân ái nhân. Phản ứng này sẽ hình thành một carbanion trung gian với điện tích âm phân bố trên nguyên tử oxygen. Đây là giai đoạn chậm nên sẽ quyết định tốc độ chung của toàn bộ phản ứng, và đo đó phản ứng nói chung được gọi là phản ứng cộng hợp ái nhân.

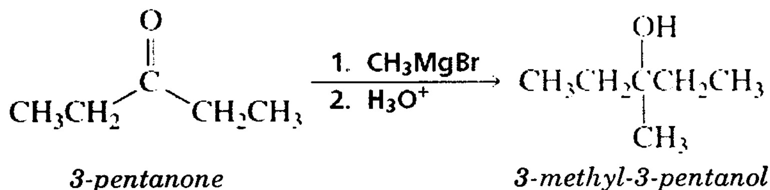


2- Giai đoạn thứ hai: Sau khi giai đoạn thứ nhất đã xảy ra, phần tích điện dương X^+ còn lại của tác chất X-Y sẽ tấn công vào nguyên tử oxygen tích điện âm của carbanion trung gian đã được hình thành ở giai đoạn một. Từ đó, sản phẩm của phản ứng cộng hợp ái nhân được hình thành. Giai đoạn này xảy ra nhanh và do đó không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của toàn phản ứng.

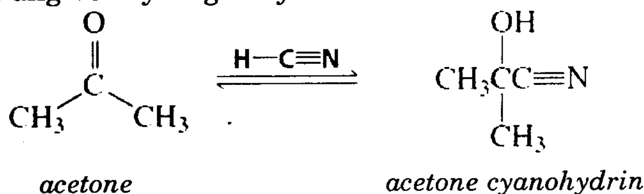


Sau đây là một số ví dụ tiêu biểu về những phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân của các hợp chất aldehyde và ketone. Các ví dụ này sẽ giúp cho sinh viên đến thời điểm này có một cái nhìn tổng quát về những phản ứng cộng hợp ái nhân thường gặp. Những vấn đề quan trọng như khả năng phản ứng, hướng của phản ứng, độ chọn lọc của phản ứng... đối với các phản ứng cộng hợp ái nhân của aldehyde và ketone sẽ được trình bày chi tiết ở chương 'Các hợp chất carbonyl'.

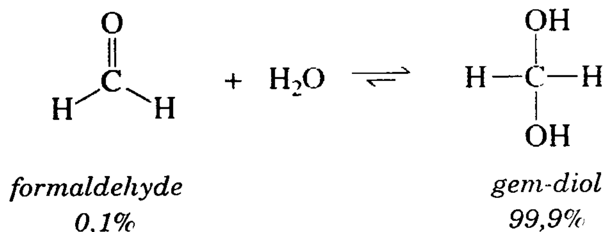
- Phản ứng với các hợp chất cơ magnesium:



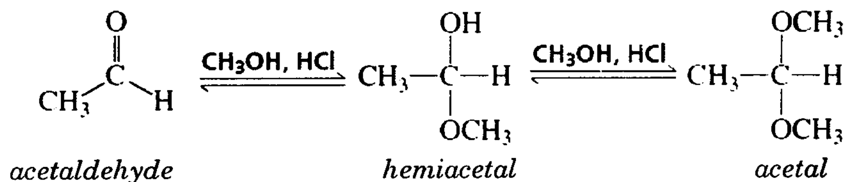
- Phản ứng với hydrogen cyanide:



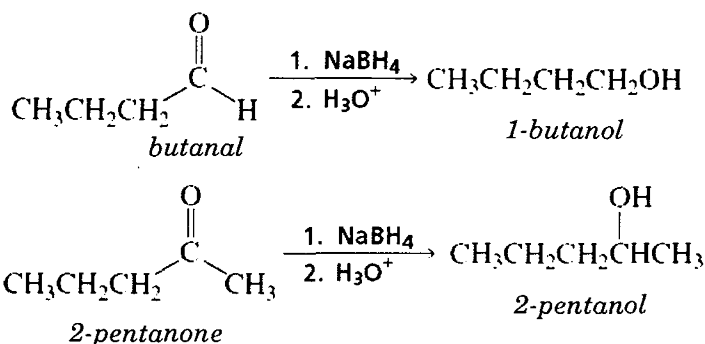
- Phản ứng với nước:



- Phản ứng với các hợp chất alcohol:



• Phản ứng khử aldehyde và ketone thành alcohol:

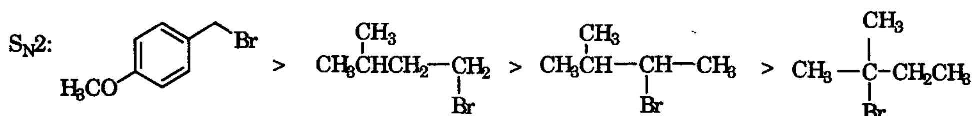


3.5 ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC HIỆU ỨNG LÊN KHẢ NĂNG PHẢN ỨNG

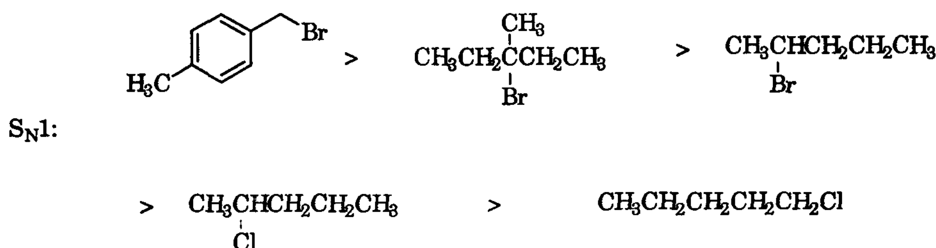
Ảnh hưởng của các hiệu ứng trong phân tử hợp chất hữu cơ lên tính acid – base và độ bền của carbocation, carbanion và gốc tự do đã được trình bày ở chương 'Các loại hiệu ứng trong phân tử hợp chất hữu cơ'. Trong phần này, ảnh hưởng của các hiệu ứng từ những nhóm thế có mặt trong phân tử lên khả năng tham gia phản ứng của các hợp chất hữu cơ sẽ được trình bày. Đến giai đoạn này của chương trình Hóa hữu cơ, sinh viên chưa nghiên cứu các phản ứng cụ thể của từng loại nhóm chức. Vì vậy phần này chỉ trình bày một số ví dụ cơ bản, vận dụng các kiến thức về hiệu ứng điện tử và hiệu ứng không gian để so sánh khả năng tham gia phản ứng một cách tổng quát. Các phản ứng cụ thể tương ứng với từng loại nhóm chức sẽ lần lượt được trình bày ở những chương tiếp theo.

Đối với phản ứng thế ái nhân, tùy thuộc vào điều kiện thực hiện phản ứng là thuận lợi cho hướng S_N1 hay S_N2 mà ảnh hưởng của các nhóm thế có mặt trong phân tử lên khả năng tham gia phản ứng là khác nhau. Ví dụ khi thực hiện phản ứng của các hợp chất 1-bromo-3-methylbutane, 2-bromo-2-methylbutane, 3-bromo-2-methylbutane và p-methoxybenzyl bromide với một tác nhân ái nhân nào đó trong điều kiện thế ái nhân lưỡng phân tử. Các dẫn xuất allyl và benzyl có khả năng tham gia phản ứng cả S_N1 và S_N2 tốt hơn những dẫn xuất khác, do cả carbocation trung gian (trong phản ứng S_N1) và trạng thái chuyển tiếp (trong phản ứng S_N2) đều được ổn định bởi hiệu ứng liên hợp +C của liên kết đôi C=C hay của vòng benzene. Phản ứng thực hiện trong điều kiện S_N2 thường chịu ảnh hưởng chủ yếu của hiệu ứng không gian. Giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng có sự tấn công

của tác nhân ái nhân vào phía ngược lại với nhóm đi ra. Do đó, các dẫn xuất kiểu G-CH_2X tham gia phản ứng S_N2 càng chậm khi kích thước không gian của nhóm G càng lớn.



Trong một ví dụ khác, thực hiện phản ứng của các hợp chất 2-bromopentane, 2-chloropentane, 1-chloropentane, 3-bromo-3-methylpentane, p-methylbenzyl bromide với một tác nhân ái nhân nào đó trong điều kiện thế ái nhân đơn phân tử. Đối với phản ứng thực hiện trong điều kiện S_N1, giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng có sự hình thành carbocation trung gian. Các yếu tố làm bền hóa cation trung gian này sẽ làm tăng tốc độ phản ứng. Do đó, các dẫn xuất benzyl, allyl hay các dẫn xuất bậc ba thường cho phản ứng S_N1 dễ hơn các dẫn xuất khác. Dẫn xuất bậc một tham gia phản ứng S_N1 khó khăn nhất so với những trường hợp còn lại. Ngoài ra ở tất cả các phản ứng thế, dẫn xuất chloroalkane kém hoạt động hơn dẫn xuất bromoalkane tương ứng.



Đối với phản ứng cộng hợp ái điện tử của một tác nhân ái điện tử nào đó vào liên kết đôi C=C hay liên kết ba C≡C, giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tác nhân ái điện tử tấn công vào trung tâm giàu điện tử trên những liên kết không no. Do đó, nếu mật độ điện tử ở những trung tâm giàu điện tử này tăng lên, sự tấn công của tác nhân ái điện tử vào đó sẽ xảy ra dễ dàng hơn. Ngược lại, nếu mật độ điện tử ở đó giảm xuống, tác nhân ái điện tử sẽ tấn công vào đó khó khăn hơn. Những nhóm thế hút điện tử theo hiệu ứng cảm ứng –I và hiệu ứng liên hợp –C sẽ làm giảm mật độ điện tử ở liên kết đôi C=C hay liên kết ba C≡C, do đó làm giảm khả năng phản ứng cộng hợp ái điện tử. Trong khi đó, những nhóm thế đẩy điện tử theo hiệu ứng cảm ứng +I, hiệu ứng liên hợp +C, và hiệu ứng siêu liên hợp

+H sẽ làm tăng khả năng phản ứng. Cũng có thể giải thích dựa vào độ bền của carbocation trung gian hình thành trong phản ứng. Các yếu tố làm tăng độ bền của carbocation trung gian sẽ làm tăng tốc độ phản ứng và ngược lại.

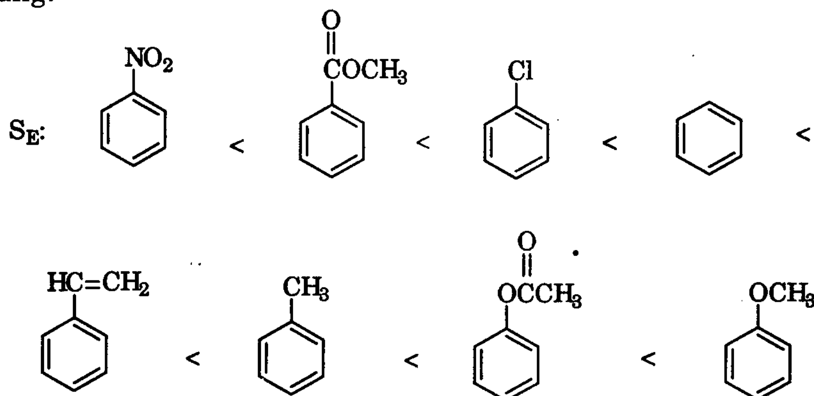




Ví dụ khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C với một tác nhân ái điện tử nào đó của những hợp chất nói trên được sắp xếp theo thứ tự tăng dần từ CH_2=CHCOOH đến $CH_3CH=C(CH_3)_2$. Nhóm –COOH hút điện tử mạnh từ liên kết C=C theo hiệu ứng –I và –C, làm giảm mật độ điện tử trên liên kết C=C mạnh nhất, do đó phản ứng xảy ra chậm nhất. Nhóm –Br hút điện tử mạnh theo hiệu ứng –I, mặc dù có hiệu ứng +C với liên kết đôi C=C nhưng vẫn là nhóm hút điện tử. Tuy nhiên khả năng hút điện tử yếu hơn nhóm –COOH nên tốc độ phản ứng lớn hơn. Các trường hợp còn lại, liên kết đôi C=C có chứa các nhóm thế đẩy điện tử hoặc có khả năng làm bền carbocation trung gian nên tốc độ phản ứng tăng lên. Trong đó cần lưu ý thực nghiệm cho thấy nhóm phenyl đẩy điện tử mạnh hơn một nhóm methyl, nhưng vẫn yếu hơn ảnh hưởng của hai nhóm methyl. Dẫn xuất chứa bốn nhóm methyl đẩy điện tử mạnh theo các hiệu ứng siêu liên hợp +H và cảm ứng +I và sẽ có tốc độ phản ứng lớn nhất.

Đối với phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm, ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ của phản ứng có sự tấn công của tác nhân ái điện tử vào nhân thơm. Tốc độ của quá trình này phụ thuộc vào mật độ điện tử có mặt trong nhân thơm. Các nhóm thế đẩy điện tử vào nhân thơm theo hiệu ứng cảm ứng +I, hiệu ứng siêu liên hợp +H và hiệu ứng liên hợp +C sẽ làm tăng mật độ điện tử trong nhân thơm. Do đó, tốc độ của phản ứng thế ái nhân vào những nhân thơm tương ứng sẽ tăng lên. Ngược lại, những nhóm thế hút điện tử của nhân thơm theo hiệu ứng cảm ứng –I và hiệu ứng liên hợp –C sẽ làm giảm mật độ điện tử trong nhân thơm. Từ đó, những hợp chất thơm tương ứng khó tham gia phản ứng thế ái điện tử hơn. Thậm chí trong một số trường hợp, ví dụ vòng benzene có chứa những nhóm thế hút điện

tử mạnh như $-NO_2$, $-COOH$, $-CHO$, $-Cl$... sẽ không thể tham gia một số phản ứng thế ái điện tử như phản ứng alkyl hóa và acyl hóa theo Friedel-Crafts. Cũng có thể so sánh khả năng tham gia phản ứng dựa trên độ bền của cation trung gian (phức σ). Những nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm bền hóa cation trung gian, do đó làm tăng khả năng tham gia phản ứng. Ngược lại, những nhóm thế hút điện tử sẽ làm cho cation trung gian không bền và do đó làm giảm khả năng tham gia phản ứng.

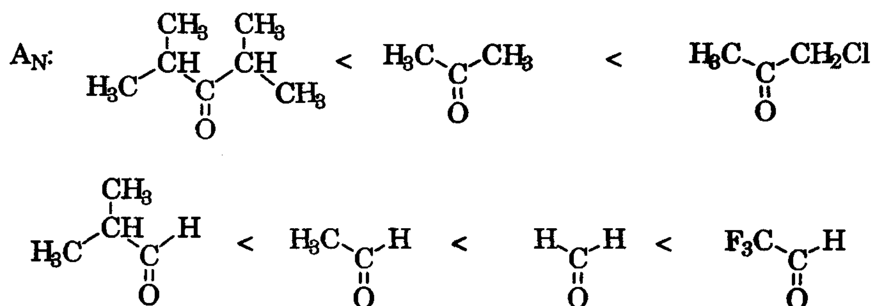


Ví dụ so sánh trật tự tăng dần khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm của những dẫn xuất từ benzene như trên, khả năng phản ứng sẽ tăng dần từ $C_6H_5NO_2$ đến $C_6H_5OCH_3$. Nhóm $-NO_2$ hút điện tử mạnh nhất theo hiệu ứng liên hợp –C và hiệu ứng cảm ứng –I, làm giảm mật độ điện tử trong nhân thơm nhiều nhất. Do đó khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử của dẫn xuất tương ứng là thấp nhất. Tiếp theo là nhóm $-COOCH_3$, hút điện tử nhân thơm theo hiệu ứng –I và –C nhưng khả năng hút điện tử yếu hơn nhóm $-NO_2$, cũng làm giảm khả năng phản ứng. Nhóm -Cl mặc dù có hiệu ứng +C nhưng vẫn là nhóm thế hút điện tử theo hiệu ứng –I. Khả năng hút điện tử yếu hơn hai nhóm nói trên, do đó khả năng tham gia phản ứng của dẫn xuất tương ứng cao hơn.

Các nhóm thế còn lại đều là nhóm thế đẩy điện tử vào nhân thơm nên sẽ làm cho những dẫn xuất tương ứng tham gia phản ứng thế ái điện tử dễ hơn so với trường hợp benzene. Nhóm $-CH=CH_2$ có khả năng ổn định cation trung gian của quá trình phản ứng, cũng được xếp vào nhóm tăng hoạt nhẹ, sẽ làm tăng tốc độ phản ứng thế ái điện tử của dẫn xuất tương ứng so với trường hợp benzene. Nhóm $-CH_3$ đẩy điện tử theo hiệu ứng +H và +I, làm cho tốc độ phản ứng

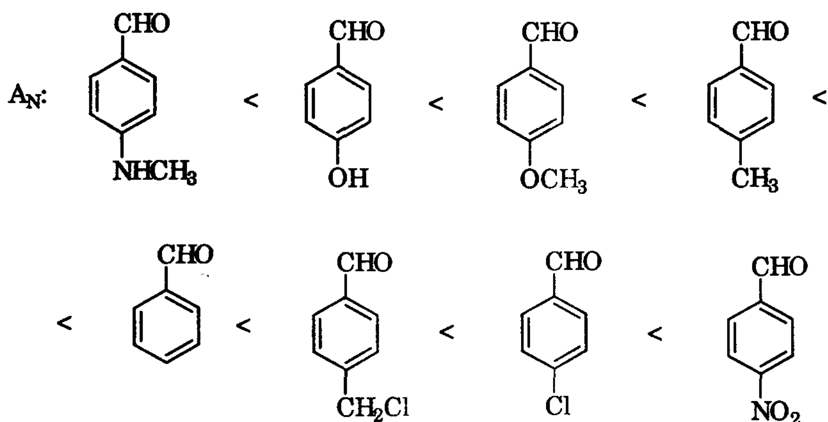
tăng lên. Nhóm $-OCOCH_3$ vẫn là nhóm đẩy điện tử theo hiệu ứng +C, do nguyên tử oxygen no liên kết trực tiếp với nhân thơm, cũng là nhóm thế làm tăng tốc độ phản ứng. Tuy nhiên, sự có mặt nhóm C=O bên cạnh nguyên tử oxygen làm cho khả năng đưa điện tử vào nhân thơm yếu hơn nhóm $-OCH_3$. Do đó dẫn xuất chứa nhóm $-OCH_3$ có khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử mạnh nhất.

Đối với phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl của hợp chất aldehyde và ketone, khả năng tham gia phản ứng phụ thuộc vào mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của liên kết C=O cũng như kích thước các nhóm thế xung quanh liên kết C=O. Trong trường hợp kích thước các nhóm thế không khác nhau nhiều, mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của liên kết C=O sẽ quyết định tốc độ phản ứng. Các nhóm thế hút điện tử làm tăng mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của nhóm C=O, do đó sẽ làm tăng tốc độ phản ứng. Ngược lại các nhóm thế đẩy điện tử làm giảm mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của liên kết C=O và do đó sẽ làm giảm tốc độ phản ứng cộng hợp ái nhân.



Ví dụ khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl với một tác nhân ái nhân nào đó của những hợp chất aldehyde và ketone được sắp xếp theo thứ tự tăng dần như trên. Các hợp chất ketone sẽ có hoạt tính kém hơn các hợp chất aldehyde tương ứng trong phản ứng cộng hợp ái nhân do ketone chứa nhiều nhóm thế đẩy điện tử hơn. Gốc methyl có tác dụng đẩy điện tử theo hiệu ứng +I yếu hơn gốc isopropyl, cũng như có kích thước không gian nhỏ hơn gốc isopropyl. Do đó CH_3COCH_3 tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân dễ hơn so với $(CH_3)_2CHCOCH(CH_3)_2$. Thay một nguyên tử hydrogen trong nhóm methyl bằng nguyên tử chlorine hút diện tử theo hiệu ứng cảm ứng –I, mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của nhóm carbonyl tăng lên, do đó tốc độ tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của hợp chất tương ứng sẽ tăng lên.

Đối với trường hợp các hợp chất aldehyde, gốc alkyl càng lớn, khả năng đẩy điện tử cũng như sự án ngữ không gian càng tăng, và do đó khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân càng giảm. Hoạt tính của HCHO mạnh hơn CH_3CHO, và cả hai aldehyde này tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân dễ hơn so với trường hợp $(CH_3)_2CHCHO$. Đối với trường hợp CF_3CHO, nhóm $-CF_3$ hút điện tử mạnh theo hiệu ứng cảm ứng –I, làm tăng mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của nhóm carbonyl. Kết quả là khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của aldehyde này mạnh nhất so với những trường hợp còn lại.



Tương tự như vậy, khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl của benzaldehyde và dẫn xuất cũng được so sánh dựa trên ảnh hưởng của các nhóm thế. Các nhóm thế như $-NHCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$ đẩy điện tử vào nhân thơm theo hiệu ứng liên hợp +C, nhóm $-CH_3$ đẩy điện tử vào nhân thơm theo hiệu ứng siêu liên hợp +H và hiệu ứng cảm ứng +I, làm giảm tốc độ phản ứng so với trường hợp benzaldehyde. Trong đó, nhóm $-NHCH_3$ đẩy điện tử mạnh nhất, và dẫn xuất tương ứng có tốc độ phản ứng cộng hợp ái nhân chậm nhất. Các dẫn xuất khác có tốc độ phản ứng tăng dần theo sự giảm dần khả năng đẩy điện tử của các nhóm thế tương ứng. Các nhóm thế $-CH_2Cl$, $-Cl$, $-NO_2$ là những nhóm hút điện tử và sẽ làm tăng tốc độ phản ứng. Nhóm $-CH_2Cl$, $-Cl$ hút điện tử của nhân thơm theo hiệu ứng cảm ứng –I, trong đó tác dụng của –I từ nhóm $-Cl$ mạnh hơn. Nhóm $-NO_2$ hút điện tử mạnh theo hiệu ứng –C và –I, do đó dẫn xuất tương ứng có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân mạnh nhất.

PHẦN 2

CÁC NHÓM ĐỊNH CHỨC CHÍNH

Chương 4

CÁC HỢP CHẤT ALKANE

4.1 CẤU TẠO CHUNG

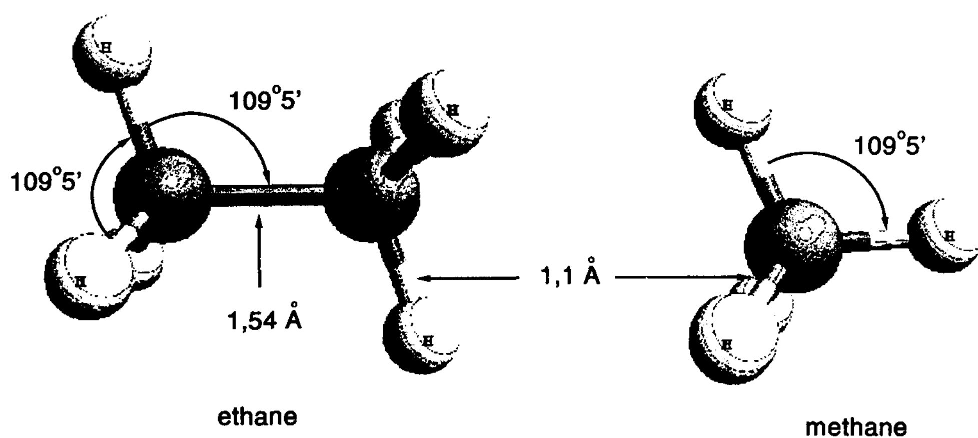
Alkane, hay còn được gọi là parafin, là tên gọi chung của các hợp chất hydrocarbon no mạch hở, có công thức phân tử chung là C_nH_{2n+2} ($n \geq 2$). Alkane đơn giản nhất chứa một nguyên tử carbon trong phân tử là methane, có công thức phân tử là CH_4. Nguyên tử carbon của methane ở trạng thái lai hóa sp^3, sử dụng bốn orbital lai hóa xen phủ với orbital s của các nguyên tử hydrogen dọc theo các trục orbital để tạo thành bốn liên kết σ C–H. Alkane có hai nguyên tử carbon là ethane, có công thức phân tử là CH_3-CH_3. Hai nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa sp^3, lần lượt sử dụng một orbital lai hóa xen phủ với nhau tạo thành liên kết σ C–C. Các orbital lai hóa còn lại lần lượt xen phủ với các orbital s của các nguyên tử hydrogen tạo thành các liên kết σ C–H (H.4.1).

Phương pháp nhiễu xạ điện tử (*electron diffraction*) và các phương pháp phân tích hóa lý khác cho thấy phân tử methane trong không gian là một hình tứ diện đều. Các nguyên tử hydrogen được phân bố ở bốn đỉnh của hình tứ diện đều, tâm của hình tứ diện này là nguyên tử carbon. Trong các alkane, chỉ có methane có công thức phân tử đối xứng nhất. Bốn liên kết đơn C–H đều bằng nhau và bằng 1,1 Å, các góc liên kết H–C–H đều bằng nhau và bằng 109° 5'. Trong trường hợp ethane, liên kết C–C có chiều dài 1,54 Å, các liên kết C–H đều có chiều dài như nhau và bằng 1,1 Å. Tương tự như methane, các góc liên kết H–C–H, C–H–C đều bằng nhau và bằng 109° 5' (H.4.2).

a) b)

c)

Hình 4.1 *Sự hình thành các liên kết σ trong methane (a, b) và ethane (c)*



Hình 4.2 *Góc liên kết và độ dài liên kết của methane và ethane*

Bảng 4.1 *Số lượng đồng phân cấu tạo của một số alkane*

Công thức	Số lượng đồng phân	Công thức	Số lượng đồng phân
C_4H_{10}	2	C_9H_{20}	35
C_5H_{12}	3	$C_{10}H_{22}$	75
C_6H_{14}	5	$C_{15}H_{32}$	4 347
C_7H_{16}	9	$C_{20}H_{42}$	366 319
C_8H_{18}	18	$C_{30}H_{62}$	4 111 864 763

Các alkane có số nguyên tử carbon đi liền nhau thì công thức phân tử sẽ khác nhau một nhóm $-CH_2-$ (methylene). Những hợp chất có cấu tạo và tính chất hóa học giống nhau, nhưng công thức phân tử của chúng khác nhau bởi một hay nhiều nhóm $-CH_2-$ được gọi là những chất đồng đẳng và chúng hợp thành một dãy đồng đẳng. Bắt đầu từ butane C_4H_{10} trở đi, các alkane có nhiều đồng phân cấu tạo. Số lượng nguyên tử carbon trong phân tử càng nhiều, số lượng đồng phân cấu tạo càng tăng rất nhanh. Số lượng các đồng phân cấu tạo của một số alkane được cho ở bảng 4.1. Ngoài các đồng phân cấu tạo, các alkane từ C_7H_{16} trở đi có khả năng có thêm đồng phân quang học nếu trong phân tử có chứa nguyên tử carbon bất đối xứng. Ngoài ra, do sự quay của các nhóm thế xung quanh các liên kết đơn C–C, các alkane còn có thêm nhiều đồng phân cấu dạng.

4.2 DANH PHÁP IUPAC

4.2.1 Các alkane không phân nhánh

Bốn alkane đầu tiên có tên thông thường là methane (CH_4), ethane (C_2H_6), propane (C_3H_7), và butane (C_4H_{10}). Những tên thông thường này sau đó được chấp nhận làm tên IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*). Tên IUPAC của các đồng đẳng cao hơn được gọi dựa theo cách đánh số của Hy Lạp hoặc Latin, có phần tiếp vĩ ngữ là *-ane*. Để phân biệt rõ hơn các alkane không phân nhánh và alkane có phân nhánh, có thể dùng thêm tiếp đầu ngữ n- (*normal*) vào trước tên của alkane không phân nhánh, ví dụ: *n*-butane, *n*-pentane... Bảng 4.2 giới thiệu tên gọi của một số alkane không phân nhánh thông dụng.

***Bảng 4.2** Tên IUPAC của một số alkane không phân nhánh*

Số carbon	Tên	Số carbon	Tên
1	Methane	16	Hexadecane
2	Ethane	17	Heptadecane
3	Propane	18	Octadecane
4	Butane	19	Nonadecane
5	Pentane	20	Icosane
6	Hexane	21	Henicosane
7	Heptane	22	Docosane
8	Octane	23	Tricosane
9	Nonane	24	Tetracosane
10	Decane	30	Triacontane
11	Undecane	31	Hentriacotane
12	Dodecane	32	Dotriacontane
13	Tridecane	40	Tetracontane
14	Tetradecane	50	Pentacontane
15	Pentadecane	100	Hectane

4.2.2 Các alkane phân nhánh

Tên IUPAC của các alkane được gọi theo các quy tắc như sau:

- Xác định mạch chính của alkane, đó là mạch carbon dài nhất trong phân tử. Trong trường hợp có hai mạch carbon có cùng số lượng nguyên tử carbon, mạch chính là mạch chứa nhiều nhóm thế nhất. Cần lưu ý là mạch chính của phân tử không phải luôn luôn là mạch thẳng trong công thức được vẽ ra. Tên của mạch chính được đặt cuối cùng khi gọi tên alkane.

- Đánh số các nguyên tử carbon tên mạch chính sao cho số thứ tự của các nguyên tử carbon mang nhóm thế là nhỏ nhất (tương ứng với tổng số thứ tự nhỏ nhất). Số thứ tự của các nhóm thế được viết trước tên nhóm thế, cách một gạch ngang (-).

- Nếu có nhiều nhóm thế giống nhau, dùng các tiếp đầu ngữ như *di* (2), *tri* (3), *tetra* (4) đặt trước tên các nhóm thế giống nhau đó để chỉ số lượng nhóm thế tương đương. Nhóm thế cuối cùng phải được viết liền với tên mạch chính.

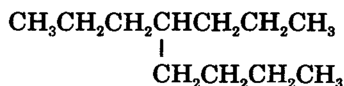
- Các nhóm thế khác nhau được sắp xếp theo thứ tự của bảng chữ cái. Cần lưu ý là các tiếp đầu ngữ như *n-*, *di-*, *tri-*, *tetra-*, *sec-*, *tert-* được

bỏ qua khi sắp xếp các nhóm thế theo trật tự bảng chữ cái. Tuy nhiên, các tiếp đầu ngữ như iso, neo, cyclo không được bỏ qua. Ví dụ nhóm thế isopropyl sẽ được xếp trước nhóm methyl, nhóm methyl hoặc dimethyl sẽ được xếp sau ethyl hoặc diethyl. Các tiếp đầu ngữ *sec-, tert-* chỉ được dùng khi so sánh hai nhóm thế có cùng nguyên tử carbon với nhau, ví dụ *sec*-butyl sẽ được xếp trước *tert*-butyl.

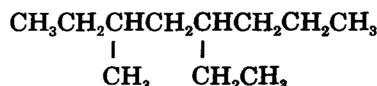
- Nếu đánh số mạch chính từ hai đầu đều cho cùng một số thứ tự của các nhóm thế, cần ưu tiên nhóm thế đi trước theo trật tự của bảng chữ cái.

- Tên gọi thông thường của các nhóm thế như isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl vẫn được IUPAC dùng, tuy nhiên tên IUPAC chính thức vẫn được ưu tiên dùng hơn các tên thông thường này.

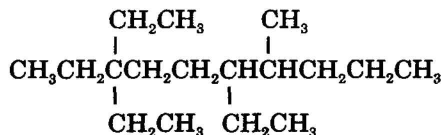
- Ví dụ tên IUPAC của một số alkane được gọi như sau:



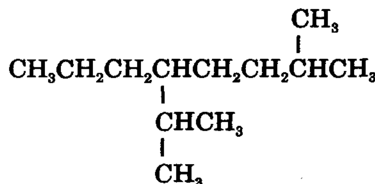
4- propyloctane



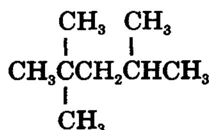
5- ethyl - 3- methyloctane



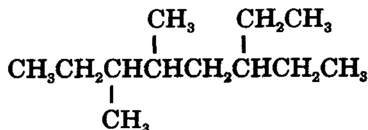
3,3,6- triethyl - 7- methyldecane



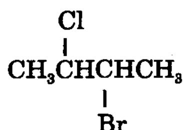
5- isopropyl - 2- methyloctane



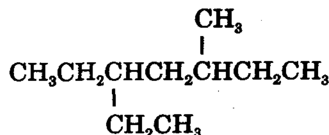
2,2,4- trimethylpentane



6- ethyl -3,4- dimethyloctane



2- bromo - 3- chlorobutane



3- ethyl - 5- methylheptane

4.2.3 Tên các gốc alkyl

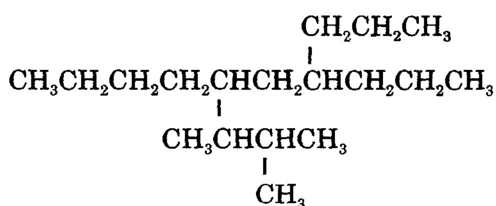
Khi lấy đi một nguyên tử hydrogen trong alkane, sẽ thu được các gốc alkyl tương ứng. Tên các gốc alkyl được gọi dựa trên cách gọi tên của alkane tương ứng, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ–*ane* thành –*yl*. Các gốc alkyl đơn giản như isopropyl, isobutyl, *tert*-butyl... có thể được gọi theo tên thông thường như trên hay được gọi theo tên IUPAC chính thức. Lưu ý là các tên thông thường này vẫn được IUPAC sử dụng. Đối với các gốc alkyl phức tạp có thêm mạch nhánh, cần phải gọi theo tên IUPAC dựa vào tên của alkane tương ứng. Trong trường hợp này, cần phải đánh số thứ tự của mạch carbon trong gốc alkyl từ đầu carbon gắn với mạch chính của phân tử alkane đang xét và tên của gốc alkyl có nhánh này được đặt trong dấu ngoặc đơn. Bảng 4.3 giới thiệu tên thông thường (nếu có) và tên IUPAC của một số gốc alkyl có nhánh thường gặp.

Bảng 4.3 *Tên của một số gốc alkyl có nhánh thường gặp*

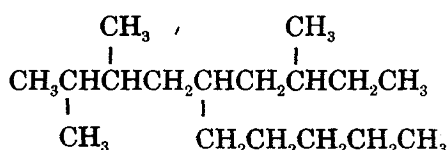
Cấu tạo	Tên thông thường	Tên IUPAC
$CH_3\underset{\mid}{C}HCH_3$	isopropyl	methylethyl
$CH_3\underset{\underset{CH_3}{\mid}}{C}HCH_2-$	isobutyl	2-methylpropyl
$CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{\mid}}{C}H-$	*sec*-butyl	1-methylpropyl
$CH_3-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{\underset{\underset{CH_3}{\mid}}{C}}-$	*tert*-butyl	1,1-dimethylethyl
$CH_3\underset{\underset{CH_3}{\mid}}{C}HCH_2CH_2-$	isopentyl (isoamyl)	3-methylbutyl
$CH_3-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{\underset{\underset{CH_3}{\mid}}{C}}-CH_2-$	neopentyl	2,2-dimethylpropyl

Cấu tạo	Tên thông thường	Tên IUPAC
CH_2CH_3 | CH_3-C- | CH_3	*tert*-pentyl (*tert*-amyl)	1,1-dimethylpropyl
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH-$ | CH_2CH_3	---	1-ethylpentyl
CH_3CHCH_2CH- | | CH_3 CH_3	---	1,3-dimethylbutyl

Ví dụ, dựa trên cách gọi tên của các gốc alkyl có phân nhánh, có thể gọi tên của các alkane sau đây:



6-(1,2-dimethylpropyl)-4-propyldecane



2,3-dimethyl-5-(2-methylbutyl) decane

4.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

4.3.1 Nguồn gốc thiên nhiên của alkane

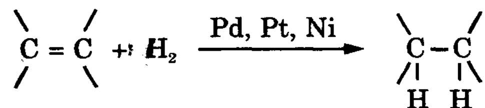
Nguồn cung cấp alkane từ thiên nhiên chủ yếu là dầu mỏ (*petroleum*) và khí thiên nhiên (*natural gas*). Khí thiên nhiên chỉ chứa những alkane có trọng lượng phân tử thấp, trong đó thành phần chính là methane, phần còn lại là ethane, propane và một ít alkane có trọng lượng phân tử lớn hơn. Các thành phần trong dầu mỏ được tách ra nhờ phương pháp chưng cất phân đoạn. Mỗi phân đoạn là một hỗn hợp nhiều hydrocarbon có trọng lượng phân tử gần nhau hoặc các đồng phân của chúng. Bảng 4.4 giới thiệu các thành phần chính trong các phân đoạn dầu mỏ.

Bảng 4.4 *Các thành phần chính trong các phân đoạn dầu mỏ*

Phân đoạn	Nhiệt độ chưng cất (°C)	Số lượng carbon
Khí (*gas*)	Dưới 20	C1–C4
Ether dầu hỏa (*petroleum ether*)	20÷60	C5–C6
Ligroin (*light naptha*)	60÷100	C6–C7
Gasoline	40÷205	C5–C10 và cycloalkane
Kerosine	175÷325	C12–C18 và hydrocarbon thơm
Gas oil	Trên 275	C12 và lớn hơn C12
Dầu bôi trơn (*lubricating oil*)	chất lỏng không bay hơi	mạch carbon dài liên kết với mạch vòng
Nhựa hắc ín hoặc coke dầu hỏa	chất rắn không bay hơi	hợp chất đa vòng

4.3.2 Đi từ alkene và alkyne

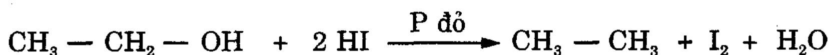
Khi hydro hóa các alkene (hoặc alkyne) với sự có mặt của các xúc tác thích hợp, sẽ thu được các alkane tương ứng. Các xúc tác truyền thống được sử dụng cho quá trình hydro hóa này là các kim loại chuyển tiếp ở dạng hạt có kích thước rất nhỏ (hạt mịn), thường gặp nhất là platinum, palladium, hoặc nickel. Các hạt mịn palladium thường được mang lên than hoạt tính (Pd/C) để làm tăng diện tích bề mặt riêng của xúc tác. Xúc tác platinum cũng có thể được mang lên than hoạt tính (Pt/C) để tăng điện tích bề mặt riêng, tuy nhiên platinum thường được sử dụng dưới dạng PtO_2, hay còn gọi là xúc tác Adams (do nhà hóa học Roger Adams tìm ra). Ngày nay, một xúc tác khác được sử dụng nhiều cho quá trình hydro hóa xúc tác là xúc tác Wilkinson, ở dạng phức của rhodium với triphenylphosphine, có công thức là $RhCl(PPh_3)_2$ (trong đó Ph là gốc phenyl C_6H_5).



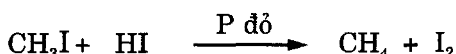
4.3.3 Đi từ các hợp chất alcohol, carbonyl

Trong phòng thí nghiệm, alkane có thể được điều chế từ các hợp chất alcohol, các hợp chất aldehyde hoặc ketone bằng các phản ứng khử với các tác nhân thích hợp.

- Các alcohol có thể được khử thành alkane tương ứng bằng cách sử dụng một lượng dư HI với sự có mặt của xúc tác phospho đỏ. Phospho đỏ có vai trò tái sinh HI từ I_2 sinh ra trong phản ứng. Ngoài ra, hỗn hợp HI + phospho đỏ còn có khả năng khử các dẫn xuất alkyl iodide (*iodua*) thành alkane tương ứng.

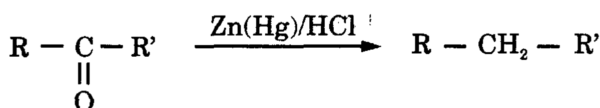


$$CH_3-CH_2-OH + 2HI \xrightarrow{\text{P đỏ}} CH_3-CH_3 + I_2 + H_2O$$

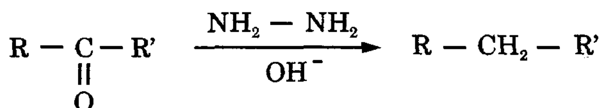


$$CH_3I + HI \xrightarrow{\text{P đỏ}} CH_4 + I_2$$

- Các alkane cũng có thể được điều chế trực tiếp từ các hợp chất carbonyl, trong đó nhóm carbonyl được khử trực tiếp thành nhóm methylene. Khi hợp chất carbonyl có các nhóm thế không bền trong môi trường base, có thể sử dụng tác nhân khử là Zn trong HCl với sự có mặt của Hg, gọi là phương pháp khử Clemmensen. Ngược lại, khi hợp chất carbonyl có các nhóm thế không bền trong môi trường acid, có thể sử dụng tác nhân khử là hydrazine $NH_2–NH_2$, gọi là phương pháp khử Wolf-Kishner.



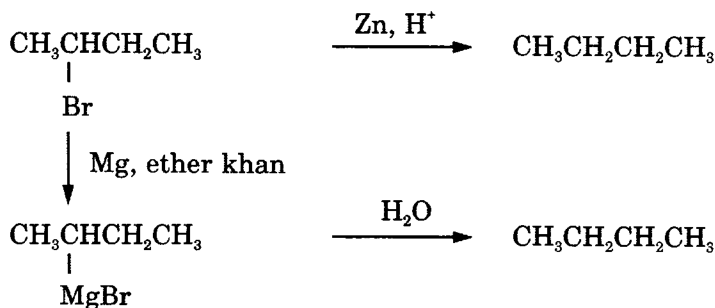
$$R-C(=O)-R' \xrightarrow{Zn(Hg)/HCl} R-CH_2-R'$$



$$R-C(=O)-R' \xrightarrow[OH^-]{NH_2-NH_2} R-CH_2-R'$$

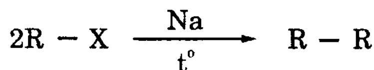
4.3.4 Đi từ dẫn xuất alkyl halide

Các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) có thể được khử trực tiếp thành alkane tương ứng bằng tác nhân Zn trong acid, hoặc đi qua giai đoạn tạo hợp chất Grignard (hợp chất cơ magnesium). Các hợp chất Grignard có tính base mạnh, có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất chứa nguyên tử hydrogen linh động như H_2O, acid, amine... để tạo thành alkane tương ứng. Trong đó, H_2O thường được sử dụng nhiều nhất do chi phí thấp nhất. Phản ứng thủy phân hợp chất Grignard thành alkane có hiệu suất rất cao, tuy nhiên chỉ được sử dụng để điều chế một số alkane đặc biệt.

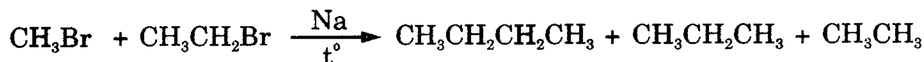


4.3.5 Phản ứng Wurtz

Các phương pháp điều chế alkane nói trên đều cho sản phẩm alkane có mạch carbon tương tự như nguyên liệu ban đầu. Phản ứng Wurtz của các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) cho phép điều chế alkane có mạch carbon dài hơn so với nguyên liệu ban đầu. Phản ứng Wurtz được thực hiện với sự có mặt của kim loại Na, hai gốc alkyl kết hợp với nhau tạo thành sản phẩm alkane.



Phản ứng Wurtz chỉ thích hợp để điều chế các alkane đối xứng R–R. Khi điều chế alkane không đối xứng bằng phương pháp này, sẽ thu được một hỗn hợp nhiều sản phẩm. Ví dụ phản ứng giữa ethyl bromide CH_3CH_2Br và methyl bromide CH_3Br với sự có mặt của Na sẽ cho hỗn hợp sản phẩm gồm có butane $CH_3CH_2CH_2CH_3$ (do phản ứng giữa hai phân tử ethyl bromide), propane $CH_3CH_2CH_3$ (do phản ứng giữa ethyl bromide và methyl bromide), ethane CH_3CH_3 (do phản ứng giữa hai phân tử methyl bromide).



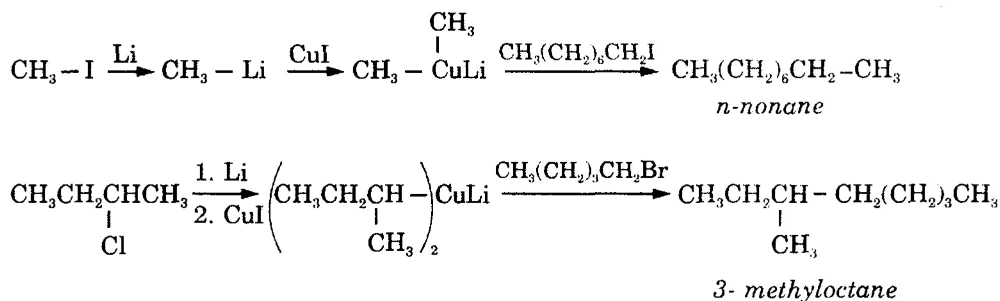
Ngoài ra, phản ứng Wurtz còn có nhiều hạn chế khác. Phản ứng chỉ có hiệu quả đối với dẫn xuất alkyl bromide và alkyl iodide. Dẫn xuất alkyl chloride thường cho hiệu suất rất thấp. Phản ứng này cũng chỉ có hiệu quả với các dẫn xuất bậc một (hiệu suất khoảng 60%), các dẫn xuất bậc hai hay bậc ba thường cho hiệu suất rất thấp (lần lượt khoảng 40% và 10%).

4.3.6 Đi từ hợp chất cơ kim của đồng

Phương pháp này có ưu điểm hơn hẳn phương pháp dùng phản ứng Wurtz nói trên khi điều chế alkane có mạch carbon dài hơn so với nguyên liệu ban đầu. Sử dụng phương pháp này, có thể điều chế được cả alkane đối xứng R–R và bất đối xứng R–R'. Phản ứng sử dụng tác chất lithium dialkyl đồng R_2CuLi và dẫn xuất alkyl halide (halogenua) R'X. Phản ứng này có tên gọi là phản ứng E. J. Corey-Herbert House, do hai nhà hóa học này tìm ra vào những năm 1960.



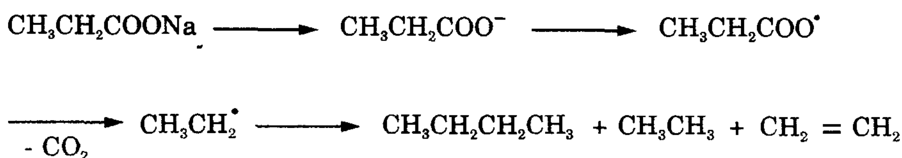
Các hợp chất lithium dialkyl đồng R_2CuLi được điều chế từ các dẫn xuất alkyl halide tương ứng RX. Do đó có thể xem đây là phương pháp điều chế alkane R–R' từ các dẫn xuất RX và R'X (các gốc alkyl R và R' có thể giống nhau hoặc khác nhau). Để phản ứng đạt hiệu suất cao, R'X phải là dẫn xuất bậc một. Các gốc alkyl R trong hợp chất lithium dialkyl đồng R_2CuLi có thể là bậc một, bậc hai hay bậc ba. Ví dụ có thể điều chế n-nonane từ methyl bromide và *n*-octyl iodide, hoặc điều chế 3-methyl octane từ *sec*-butyl chloride và *n*-pentyl bromide như sau:



4.3.7 Đi từ muối của carboxylic acid

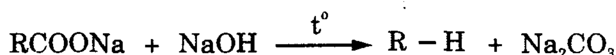
Có thể điều chế alkane từ muối natri của carboxylic acid bằng phương pháp điện phân hoặc nhiệt phân. Điện phân dung dịch muối natri carboxylate sẽ thu được sản phẩm chính là alkane có chiều dài mạch carbon gấp đôi so với gốc alkyl ban đầu. Phản ứng đi qua giai đoạn tạo gốc tự do trung gian, nên có thêm một số sản phẩm phụ

khác. Ví dụ điện phân dung dịch muối propionate natri sẽ thu được sản phẩm chính là *n*-butane, và một ít sản phẩm phụ là ethane và ethylene.



$$CH_3CH_2COONa \longrightarrow CH_3CH_2COO^- \longrightarrow CH_3CH_2COO^\bullet \xrightarrow[-CO_2]{} CH_3CH_2^\bullet \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_3 + CH_3CH_3 + CH_2 = CH_2$$

Nếu nhiệt phân muối carboxylate natri trong NaOH cũng sẽ thu được alkane, tuy nhiên chiều dài mạch carbon sẽ tương tự như gốc alkyl trong nguyên liệu ban đầu. Phương pháp nhiệt phân muối carboxylate natri trong NaOH thường được sử dụng để điều chế methane trong phòng thí nghiệm.



$$RCOONa + NaOH \xrightarrow{t^o} R-H + Na_2CO_3$$

4.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Trong phân tử alkane chỉ có liên kết σ không phân cực hoặc gần như không phân cực do các nguyên tử carbon và hydrogen có độ âm điện rất gần nhau. Kết quả là moment lưỡng cực của các phân tử alkane hầu như không đáng kể, do đó toàn bộ phân tử alkane không phân cực. Tương tác giữa các phân tử alkane chỉ là lực hút Van der Waals rất yếu. Alkane hòa tan tốt trong các dung môi không phân cực như benzene, ether, hexane... và không tan trong nước hay các dung môi phân cực khác. Các alkane đều nhẹ hơn nước, có tỷ trọng tăng khi trọng lượng phân tử tăng lên. Tuy nhiên tỷ trọng lớn nhất của alkane chỉ vào khoảng 0,8*g/ml*.

Bốn alkane đầu tiên (methane, ethane, propane và butane) tồn tại ở trạng thái khí trong điều kiện thông thường. Các alkane từ *n*-pentane (C5) đến *n*-heptadecane (C17) bình thường tồn tại ở thể lỏng. Từ *n*-octadecane (C18) trở đi là các chất rắn. Nói chung trọng lượng phân tử của alkane càng lớn thì nhiệt độ sôi cũng như nhiệt độ nóng chảy sẽ càng tăng. Thông thường, khi tăng một nhóm $-CH_2-$ thì nhiệt độ sôi tăng lên khoảng 20-30°C. Đối với các alkane là đồng phân của nhau, alkane phân nhánh thường có nhiệt độ sôi thấp hơn

alkane không phân nhánh. Ví dụ nhiệt độ sôi của *n*-pentane, 2-methylbutane, 2,2-dimethylpropane lần lượt là 36°C, 28°C, 9°C. Điều này được giải thích dựa trên diện tích bề mặt tương tác giữa các phân tử. Các alkane không phân nhánh có diện tích bề mặt tương tác giữa các phân tử lớn hơn nên có nhiệt độ sôi cao hơn.

Sự thay đổi nhiệt độ nóng chảy không tuân theo quy luật rõ ràng như trường hợp nhiệt độ sôi. Nguyên nhân của điều này là do lực liên kết giữa các phân tử trong tinh thể không chỉ phụ thuộc vào kích thước phân tử, mà còn phụ thuộc vào cấu trúc mạng lưới tinh thể. Những alkane mạch nhánh có cấu trúc đối xứng, mạng lưới tinh thể sẽ chắc chắn hơn nên có nhiệt độ nóng chảy cao hơn so với các đồng phân khác. Ví dụ 2,2-dimethylbutane có nhiệt độ sôi thấp hơn các đồng phân khác, nhưng lại có nhiệt độ nóng chảy cao hơn. Ngoài ra, các alkane có phân tử càng đối xứng, càng có khuynh hướng xảy ra quá trình thăng hoa nhiều hơn quá trình sôi. Bảng 4.5 giới thiệu một số hằng số vật lý của các alkane thường gặp.

Bảng 4.5 *Hằng số vật lý của một số alkane*

Tên	Công thức	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Tỷ trọng (20°C)
Methane	CH_4	-183	-162	---
Ethane	CH_3CH_3	-172	-88.5	---
Propane	$CH_3CH_2CH_3$	-187	-42	---
n-Butane	$CH_3(CH_2)_2CH_3$	-138	0	---
n-Pentane	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	-130	36	0,626
n-Hexane	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	-95	69	0,659
n-Heptane	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	-90,5	98	0,684
n-Octane	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	-57	126	0,703
n-Nonane	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	-54	151	0,718
n-Decane	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	-30	174	0,730
n-Undecane	$CH_3(CH_2)_9CH_3$	-26	196	0,740
n-Dodecane	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$	-10	216	0,749
n-Tridecane	$CH_3(CH_2)_{11}CH_3$	-6	234	0,757

Tên	Công thức	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Tỷ trọng (20°C)
n-Tetradecane	$CH_3(CH_2)_{12}CH_3$	5,5	252	0,764
n-Pentadecane	$CH_3(CH_2)_{13}CH_3$	10	266	0,769
n-Hexadecane	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$	18	280	0,775
n-Heptadecane	$CH_3(CH_2)_{15}CH_3$	22	292	---
n-Octadecane	$CH_3(CH_2)_{16}CH_3$	28	308	---
n-Nonadecane	$CH_3(CH_2)_{17}CH_3$	32	320	---
n-Icosane	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	36	---	---
Isobutane	$(CH_3)_2CHCH_3$	-159	-12	---
Isopentane	$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$	-160	28	0,620
Neopentane	$(CH_3)_4C$	-17	9.5	---
Isohexane	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2CH_3$	-154	60	0,654
3-Methylpentane	$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	-118	63	0,676
2,2-Dimethylbutane	$(CH_3)_3CCH_2CH_3$	-98	50	0,646
2,3-Dimethylbutane	$(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$	-129	58	0,668
2,2,3,3-Tetramethylbutane	$(CH_3)_3CC(CH_3)_3$	106,3	100,6	0,657

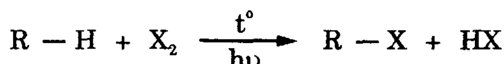
4.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

Alkane, đôi khi được gọi là paraffin (Latin: *parafum affinis* có nghĩa là ái lực rất yếu) do các alkane thường trơ đối với các tác nhân hóa học thông thường. Ở nhiệt độ thường, alkane không tác dụng được với các acid mạnh hay base mạnh, các tác nhân oxy hóa như $KMnO_4$ hoặc các tác nhân khử mạnh như các hydride (hydrua) của kim loại kiềm. Nguyên nhân của điều này là do trong phân tử alkane các hóa trị của carbon đều đã bão hòa, chỉ có liên kết σ không phân cực hoặc gần như không phân cực do các nguyên tử carbon và hydrogen có độ âm điện rất gần nhau. Ở các điều kiện khắc nghiệt hơn, các alkane có thể tham gia phản ứng hóa học, tuy nhiên thường tạo ra một hỗn hợp nhiều sản phẩm. Do đó alkane ít có giá trị trong phòng thí nghiệm, nhưng rất có giá trị trong công nghiệp. Alkane không tham gia phản ứng cộng, chỉ tham gia phản ứng thế, tách loại hoặc oxy hóa. Hầu hết các phản ứng của alkane đều xảy ra theo cơ chế gốc tự do.

4.5.1 Phản ứng halogen hóa

1- Cơ chế phản ứng

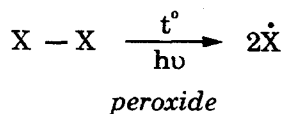
Dưới ảnh hưởng của ánh sáng tử ngoại (thường được ký hiệu là *hυ*), hoặc ở nhiệt độ cao khoảng 250÷400°C, hoặc với sự có mặt của các peroxide hữu cơ, Cl_2 và Br_2 phản ứng với alkane tạo thành các dẫn xuất chloroalkane hoặc bromoalkane và một lượng tương đương HCl hoặc HBr. F_2 cũng có khả năng cho phản ứng tương tự, tuy nhiên phải thực hiện phản ứng trong một thiết bị đặc biệt có khả năng giải nhiệt tốt và F_2 phải được pha loãng với khí trơ. Quá trình iod hóa không xảy ra, do HI có khả năng khử dẫn xuất iodoalkane thành alkane ban đầu.



$$R-H + X_2 \xrightarrow[h\upsilon]{t^\circ} R-X + HX$$

Phản ứng halogen hóa alkane xảy ra theo cơ chế thế gốc tự do (S_R), bao gồm các giai đoạn khơi mào, phát triển mạch và ngắt mạch, tương tự như những phản ứng theo cơ chế gốc tự do khác. Có thể tóm tắt các giai đoạn của phản ứng như sau:

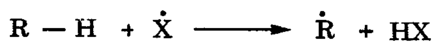
- *Giai đoạn khơi mào:* Dưới tác dụng của các tác nhân có thể sinh gốc tự do như ánh sáng tử ngoại, nhiệt độ hoặc các peroxide, một lượng nhỏ phân tử halogen X_2 sẽ phân ly (đồng ly) thành các gốc tự do halogen:



$$X-X \xrightarrow[h\upsilon]{t^\circ} 2\dot{X}$$

peroxide

- *Giai đoạn phát triển mạch (propagation)* (hay còn gọi là truyền mạch): gốc tự do halogen sẽ tương tác với phân tử alkane R–H và tách một nguyên tử hydrogen từ alkane, tạo thành gốc tự do alkyl và sinh ra một phân tử HX. Gốc tự do alkyl vừa sinh ra có khả năng tác dụng với phân tử halogen tạo thành sản phẩm là dẫn xuất halogen của alkane và sinh ra một gốc tự do halogen mới. Quá trình này được lặp lại nhiều lần. Cần lưu ý là các sản phẩm thế một lần R–X cũng có khả năng tham gia phản ứng thế tiếp tục để tạo thành dẫn xuất thế hai lần, ba lần, hoặc bốn lần.





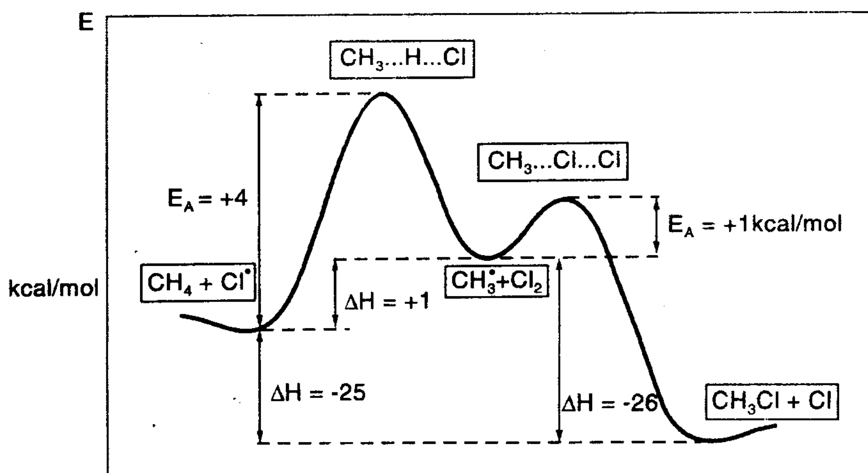
- *Giai đoạn ngắt mạch:* Khi có sự va chạm giữa các gốc tự do, hoặc có sự va chạm với thành bình phản ứng, các gốc tự do chuyển thành các phân tử bền. Lúc đó chuỗi phản ứng sẽ chấm dứt.







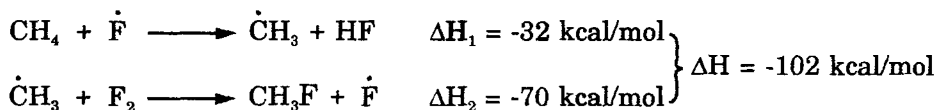
Trong các giai đoạn phản ứng nói trên, giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng chung là giai đoạn hình thành gốc tự do alkyl. Giai đoạn này đòi hỏi năng lượng hoạt hóa cao hơn giai đoạn tạo sản phẩm RX, nên sẽ khó xảy ra hơn. Ví dụ xét phản ứng thế gốc tự do giữa Cl_2 và methane. Tiến trình phản ứng được minh họa ở hình 4.3. Giai đoạn hình thành gốc tự do methyl đòi hỏi năng lượng hoạt hóa 4 *kcal/mol*, trong khi giai đoạn hình thành sản phẩm CH_3Cl chỉ cần năng lượng hoạt hòa 1 *kcal/mol*. Do đó giai đoạn hình thành gốc tự do methyl là giai đoạn khống chế tốc độ chung của quá trình. Phản ứng tỏa nhiệt mạnh, $\Delta H = -25$ *kcal/mol*. Cần lưu ý là khi thực hiện phản ứng chlor hóa methane, có thể thu được các sản phẩm thế khác nhau: CH_3Cl, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, CCl_4 do các sản phẩm trung gian có thể tiếp tục tham gia phản ứng thế với Cl_2 trong điều kiện phản ứng.

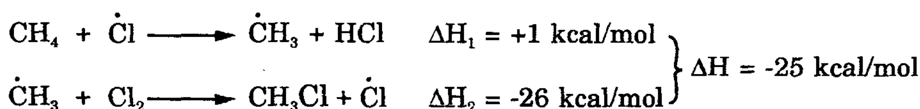


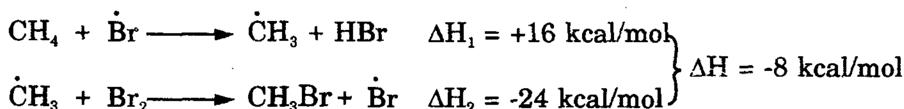
Hình 4.3 *Giản đồ thế năng của phản ứng giữa Cl_2 và methane*

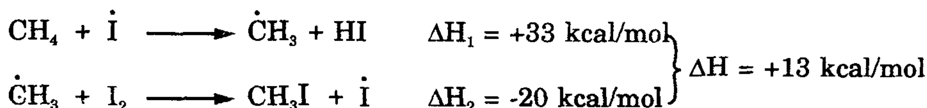
2- Ảnh hưởng của halogen

Bản chất của halogen ảnh hưởng trực tiếp đến tốc độ phản ứng cũng như sản phẩm của phản ứng. Nhìn chung, F_2 phản ứng rất mãnh liệt với alkane và thường gây ra sự cắt mạch carbon và có thể gây nổ. Do đó phản ứng flor hóa trực tiếp alkane bằng F_2 thường không được sử dụng trong phòng thí nghiệm. Trong khi đó I_2 hầu như không tham gia phản ứng với alkane. Tác nhân halogen hóa thường được sử dụng nhiều nhất là Cl_2 và Br_2. Khả năng phản ứng halogen hóa alkane được sắp xếp theo trật tự: $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$. Điều này được giải thích dựa vào giá trị ΔH tổng cộng của hai phản ứng trong giai đoạn phát triển mạch. Ví dụ xét phản ứng monohalogen hóa methane, các giá trị ΔH của từng phản ứng được cho như sau:

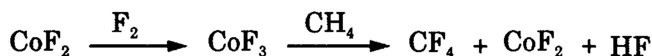

$$\begin{array}{ll} CH_4 + \dot{F} \longrightarrow \dot{C}H_3 + HF & \Delta H_1 = -32\ kcal/mol \\ \dot{C}H_3 + F_2 \longrightarrow CH_3F + \dot{F} & \Delta H_2 = -70\ kcal/mol \end{array} \Bigg\} \Delta H = -102\ kcal/mol$$


$$\begin{array}{ll} CH_4 + \dot{C}l \longrightarrow \dot{C}H_3 + HCl & \Delta H_1 = +1\ kcal/mol \\ \dot{C}H_3 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + \dot{C}l & \Delta H_2 = -26\ kcal/mol \end{array} \Bigg\} \Delta H = -25\ kcal/mol$$

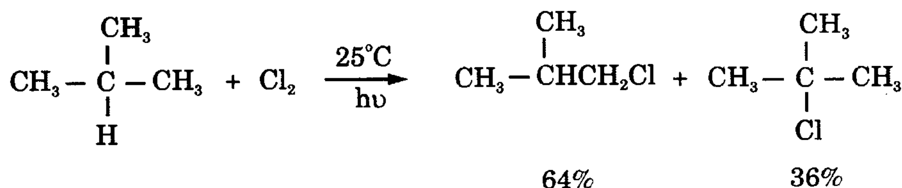

$$\begin{array}{ll} CH_4 + \dot{B}r \longrightarrow \dot{C}H_3 + HBr & \Delta H_1 = +16\ kcal/mol \\ \dot{C}H_3 + Br_2 \longrightarrow CH_3Br + \dot{B}r & \Delta H_2 = -24\ kcal/mol \end{array} \Bigg\} \Delta H = -8\ kcal/mol$$

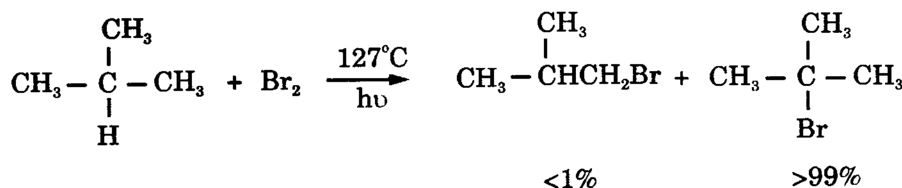

$$\begin{array}{ll} CH_4 + \dot{I} \longrightarrow \dot{C}H_3 + HI & \Delta H_1 = +33\ kcal/mol \\ \dot{C}H_3 + I_2 \longrightarrow CH_3I + \dot{I} & \Delta H_2 = -20\ kcal/mol \end{array} \Bigg\} \Delta H = +13\ kcal/mol$$

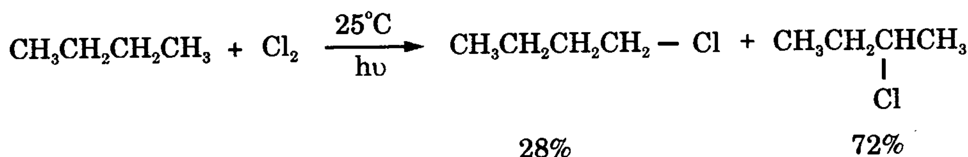
Phản ứng fluor hóa có giá trị ΔH < 0, phản ứng tỏa nhiệt rất mạnh. Do đó thường gây ra hiện tượng cắt mạch carbon. Ngược lại phản ứng iod hóa có giá trị ΔH > 0. Có thể xem I_2 không tham gia phản ứng với alkane. Do đó để điều chế các dẫn xuất iodoalkane RI, phải dùng các phương pháp gián tiếp, ví dụ thực hiện các phản ứng thế các nhóm chức khác bằng iod. Phản ứng halogen hóa thực tế chỉ sử dụng Cl_2 và Br_2. Để điều chế các dẫn xuất fluoroalkane RF, có thể dùng các tác nhân yếu hơn F_2, ví dụ có thể sử dụng tác nhân CoF_3, phản ứng xảy ra như sau:

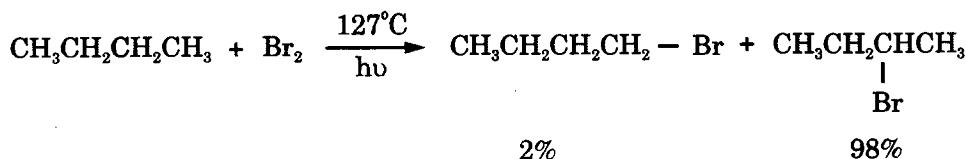


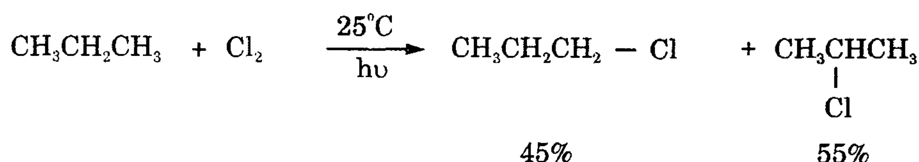
Mặc dù phản ứng chlor hóa có tốc độ lớn hơn phản ứng brom hóa, phản ứng brom hóa luôn luôn có tính chọn lọc tốt hơn. Thực nghiệm cho thấy cả hai phản ứng đều cho một hỗn hợp các sản phẩm với tỷ lệ khác nhau. Tuy nhiên, trong hỗn hợp sản phẩm của phản ứng chlor hóa, không có đồng phân nào vượt trội hẳn so với các đồng phân khác. Ngược lại, trong hỗn hợp sản phẩm của phản ứng brom hóa, có một đồng phân chiếm tỷ lệ lớn, khoảng 97÷99%, nên có thể coi đó là sản phẩm chính của phản ứng. Chẳng hạn phản ứng giữa isobutene và Cl_2 cho hai sản phẩm với tỷ lệ như sau: 1-chloro-2-methylpropane (isobutyl chloride) chiếm tỷ lệ 64%, 2-chloro-2-methylpropane (*tert*-butyl chloride) chiếm tỷ lệ 36%. Trong khi đó phản ứng với Br_2 sẽ cho trên 99% sản phẩm là 2-bromo-2-methylpropane (*tert*-butyl bromide).

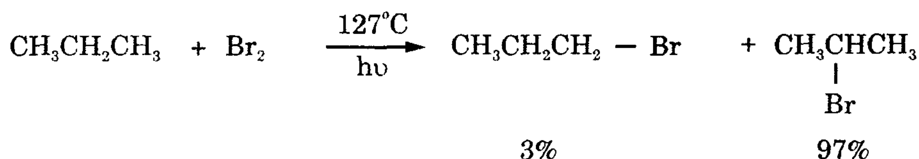








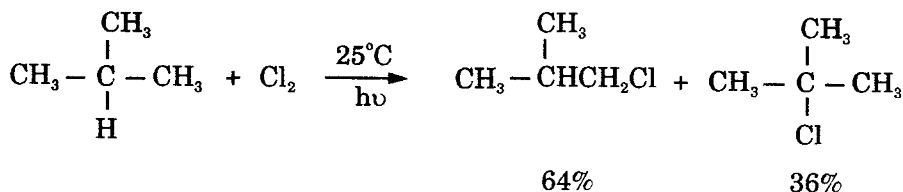




Do có độ chọn lọc thấp, phản ứng chlor hóa alkane thường không thích hợp cho việc điều chế các dẫn xuất alkyl chloride (clorua) trong phòng thí nghiệm. Các hóa chất sử dụng trong phòng thí nghiệm thường đòi hỏi độ tinh khiết cao. Quá trình tách các đồng phân alkyl chloride ra khỏi nhau thường rất khó khăn do các đồng phân này có nhiệt độ sôi không khác nhau nhiều. Trong công nghiệp, phản ứng chlor hóa alkane lại rất quan trọng, các hợp chất alkyl chloride được sử dụng cho nhiều mục đích khác nhau. Chẳng hạn như để làm dung môi trong công nghiệp, một hỗn hợp các đồng phân của alkyl chloride cũng có thể là một dung môi tốt. Phản ứng brom hóa alkane có thể được sử dụng trong phòng thí nghiệm do có độ chọn lọc tốt hơn nhiều. Tuy nhiên vẫn còn nhiều phương pháp khác để tổng hợp các dẫn xuất alkyl halide trong phòng thí nghiệm, sẽ được giới thiệu ở các chương sau.

3- Ảnh hưởng của cấu trúc alkane

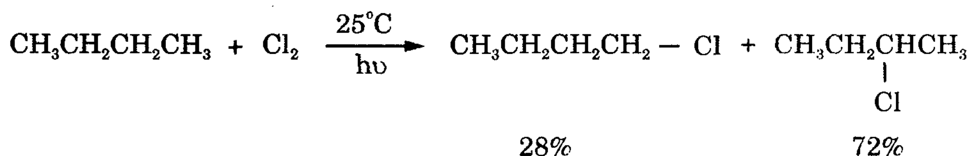
Cấu trúc của alkane có ảnh hưởng nhiều đến sự hình thành sản phẩm thế. Các nguyên tử hydrogen trong phân tử alkane có bậc khác nhau sẽ tham gia phản ứng với các tốc độ khác nhau. Khi phân tử alkane tham gia phản ứng halogen hóa, có sự cạnh tranh giữa các nguyên tử hydrogen có bậc khác nhau. Kết quả là thu được các sản phẩm với tỷ lệ khác nhau. Ví dụ xét phản ứng chlor hóa isobutane ở 25°C. Isobutane có chín nguyên tử hydrogen bậc một, và một nguyên tử hydrogen bậc ba. Như vậy xác suất tham gia phản ứng thế của nguyên tử hydrogen bậc một lớn hơn hydrogen bậc ba đến chín lần. Tuy nhiên, thực nghiệm cho thấy tỷ lệ sản phẩm thế hydrogen bậc một là 64% và tỷ lệ sản phẩm thế nguyên tử hydrogen bậc ba là 36%.



- Dựa trên kết quả thực nghiệm, tỷ lệ vận tốc thế tương đối giữa hydrogen bậc một và hydrogen bậc ba là:

$$\frac{\text{H bậc 1}}{\text{H bậc 3}} = \frac{64/9}{36/1} \sim \frac{1}{5}$$

Tương tự như vậy, xét phản ứng chlor hóa *n*-butane ở 25°C. *n*-Butane có sáu nguyên tử hydrogen bậc một, và bốn nguyên tử hydrogen bậc hai. Xác suất tham gia phản ứng thế của hydrogen bậc một cao hơn xác suất tham gia phản ứng của hydrogen bậc hai khoảng 1,5 lần. Thực nghiệm cho thấy tỷ lệ sản phẩm thế hydrogen bậc một là 28% và tỷ lệ sản phẩm thế nguyên tử hydrogen bậc hai là 72%.



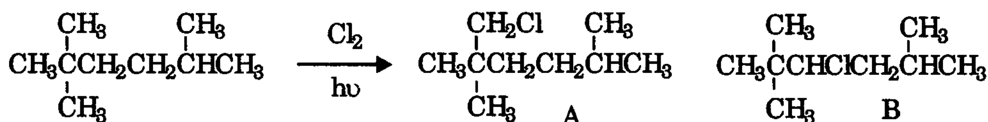
- Dựa trên kết quả thực nghiệm, tỷ lệ vận tốc thế tương đối giữa hydrogen bậc một và hydrogen bậc hai là:

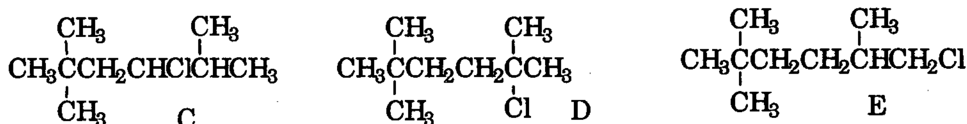
$$\frac{\text{H bậc 1}}{\text{H bậc 2}} = \frac{28/6}{72/4} \sim \frac{1}{3,8}$$

- Như vậy, tỷ lệ vận tốc tương đối của phản ứng chlor hóa ở các nguyên tử hydrogen của alkane có bậc khác nhau là:

H bậc 1 : H bậc 2 : H bậc 3 = 1 : 3,8 : 5

Dựa vào tỷ lệ vận tốc tương đối giữa các nguyên tử hydrogen trong phản ứng chlor hóa, có thể dự đoán được tỷ lệ của các đồng phân hình thành trong hỗn hợp sản phẩm. Ví dụ khi thực hiện phản ứng giữa hợp chất alkane dưới đây và Cl_2 ở nhiệt độ thường với sự trợ giúp của ánh sáng tử ngoại, sẽ có khả năng thu được năm đồng phân thế một lần với tỷ lệ như sau:





- Tỷ lệ sản phẩm A:

  9 × 1 / (9 × 1 + 2 × 3.8 + 2 × 3.8 + 1 × 5 + 6 × 1) = 26%

- Tỷ lệ sản phẩm B:

  2 × 3.8 / (9 × 1 + 2 × 3.8 + 2 × 3.8 + 1 × 5 + 6 × 1) = 22%

- Tỷ lệ sản phẩm C:

  2 × 3.8 / (9 × 1 + 2 × 3.8 + 2 × 3.8 + 1 × 5 + 6 × 1) = 22%

- Tỷ lệ sản phẩm D:

  1 × 5 / (9 × 1 + 2 × 3.8 + 2 × 3.8 + 1 × 5 + 6 × 1)= 14%

- Tỷ lệ sản phẩm E:

  3 × 1 / (9 × 1 + 2 × 3.8 + 2 × 3.8 + 1 × 5 + 6 × 1) = 17%

Cần lưu ý là khi thực hiện phản ứng halogen hóa alkane ở nhiệt độ cao, ví dụ khoảng 600°C, tỷ lệ vận tốc tương đối giữa các nguyên tử hydrogen có bậc khác nhau là: 1 : 1 : 1. Nguyên nhân của điều này là do ở nhiệt độ cao, năng lượng cần thiết cho phản ứng giữa gốc tự do halogen và các nguyên tử hydrogen đều được cung cấp đầy đủ. Do đó ở nhiệt độ cao, tất cả các nguyên tử hydrogen bậc một, bậc hai hay bậc ba đều có khả năng tham gia phản ứng thế với tốc độ tương tự nhau.

Tương tự như phản ứng chlor hóa alkane, trong phản ứng brom hóa alkane, vận tốc phản ứng tương đối giữa các nguyên tử hydrogen khác nhau cũng tuân theo trật tự: hydrogen bậc một < hydrogen bậc hai < hydrogen bậc ba. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa chúng lớn hơn

nhiều lần so với phản ứng chlor hóa. Ở 127°C, phản ứng brom hóa alkane cho tỷ lệ vận tốc tương đối giữa các nguyên tử hydrogen có bậc khác nhau là hydrogen bậc một : bậc hai : bậc ba = 1 : 82 : 1600. Như vậy, phản ứng brom hóa alkane chỉ ưu tiên cho sản phẩm chính là phản ứng thế vào nguyên tử hydrogen có bậc cao nhất trong phân tử.

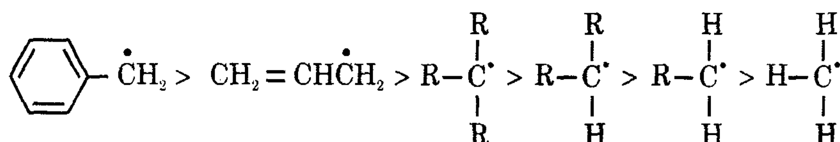
Có thể giải thích sự khác biệt giữa vận tốc thế tương đối của các nguyên tử hydrogen trong alkane, cũng như sự khác biệt về độ chọn lọc giữa phản ứng chlor hóa và phản ứng brom hóa dựa vào năng lượng hoạt hóa của giai đoạn tạo gốc tự do alkyl. Đây là giai đoạn chậm quyết định tốc độ chung của cả quá trình halogen hóa. Bằng cách nghiên cứu các phản ứng halogen hóa ở nhiều nhiệt độ khác nhau, có thể đo được năng lượng hoạt hóa của giai đoạn này. Giá trị năng lượng hoạt hóa được cho ở bảng 4.6. Năng lượng hoạt hóa càng nhỏ, phản ứng xảy ra càng dễ dàng, tốc độ phản ứng càng tăng. Như vậy, các giá trị ở bảng 4.6 cho thấy vận tốc phản ứng tương đối giữa các nguyên tử hydrogen khác nhau tuân theo trật tự: hydrogen bậc một < hydrogen bậc hai < hydrogen bậc ba. Ngoài ra, sự khác biệt về giá trị năng lượng hoạt hóa giữa các nguyên tử hydrogen khác nhau trong phản ứng brom hóa lớn hơn so với phản ứng chlor hóa. Do đó phản ứng brom hóa có tính chọn lọc hơn.

Bảng 4.6 *Giá trị năng lượng hoạt hóa (kcal/mol)*

$R-H + \dot{X} \longrightarrow \dot{R} + HX$		
R	X = Cl	X = Br
CH_3	4	18
Alkyl bậc 1	1	13
Alkyl bậc 2	0,5	10
Alkyl bậc 3	0,1	7,5

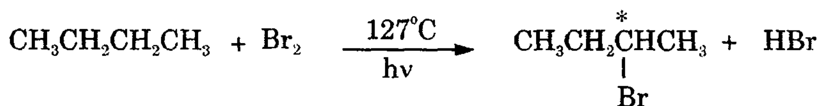
Sự khác biệt về vận tốc phản ứng tương đối giữa các nguyên tử hydrogen khác nhau còn liên quan đến độ bền của gốc tự do alkyl tạo thành. Cần lưu ý giai đoạn tạo thành gốc tự do alkyl từ phản ứng giữa

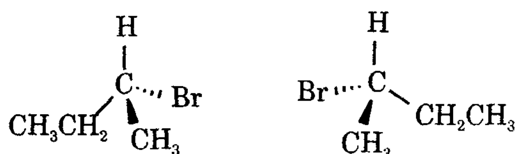
alkane và gốc tự do halogen là giai đoạn chậm quyết định tốc độ chung của quá trình. Bậc carbon càng cao, khả năng tham gia phản ứng thế của hydrogen càng lớn do gốc tự do alkyl sinh ra càng bền. Các gốc tự do thường rất không bền, chúng chỉ tồn tại trong một khoảng thời gian rất ngắn và sẽ chuyển hóa nhanh thành phân tử trung hòa. Độ bền tương đối của các gốc tự do phụ thuộc nhiều vào các nhóm thế liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon mang diện tử tự do. Các nhóm thế có khả năng giải tỏa mật độ điện tử nhờ vào các hiệu ứng liên hợp hoặc siêu liên hợp sẽ làm tăng độ bền của gốc tự do. Độ bền tương đối của các gốc tự do khác nhau được sắp xếp như sau:



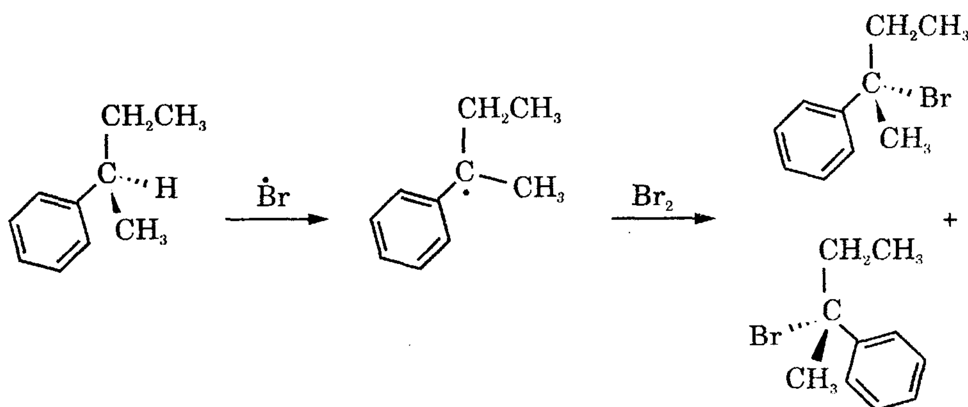
4- Hóa lập thể của phản ứng thế gốc tự do

Nếu alkane ban đầu không chứa nguyên tử carbon bất đối xứng, và phản ứng halogen hóa hình thành một nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử, sản phẩm thu được là hỗn hợp racemic của một đôi đối quang. Nguyên nhân của điều này là do nguyên tử carbon chứa một điện tử tự do của gốc tự do alkyl trung gian ở trạng thái lai hóa sp^2. Gốc tự do trung gian tồn tại ở dạng phẳng. Do đó, trong giai đoạn tiếp theo của phản ứng (giai đoạn phản ứng giữa gốc tự do alkyl và halogen, hình thành sản phẩm thế), xác suất nguyên tử halogen tấn công về hai phía của mặt phẳng này là như nhau. Kết quả là phản ứng hình thành hỗn hợp racemic của đôi đối quang (50% đồng phân *R* và 50% đồng phân *S*). Như vậy phản ứng không có tính chọn lọc lập thể.

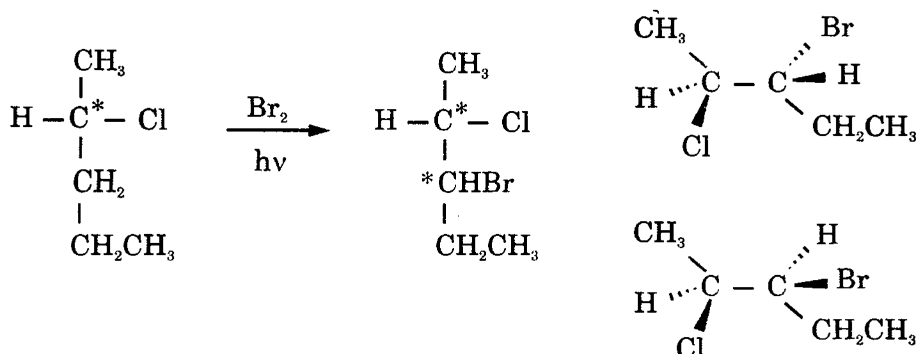




Trong trường hợp alkane ban đầu chứa một nguyên tử carbon bất đối xứng, và nguyên tử hydrogen của nguyên tử carbon bất đối xứng này bị thay thế bởi một nguyên tử halogen, cũng sẽ thu được hỗn hợp racemic của một đôi đối quang. Nguyên nhân của điều này là do khi hình thành gốc tự do tại chính nguyên tử carbon bất đối xứng ban đầu, cấu trúc bất đối xứng của nó bị phá vỡ. Gốc tự do trung gian cũng ở dạng phẳng, do nguyên tử carbon bất đối xứng ban đầu cũng chuyển sang trạng thái lai hóa sp^2. Xác suất nguyên tử halogen tấn công về hai phía của mặt phẳng gốc tự do là như nhau, hình thành hỗn hợp racemic.

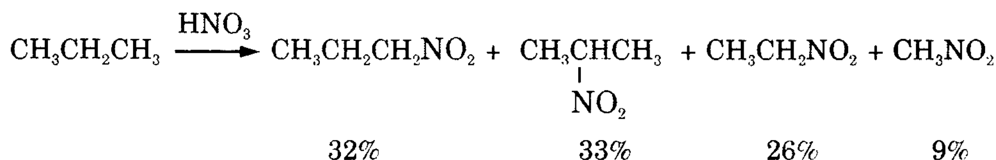


Trong trường hợp trong phân tử tác chất ban đầu có một nguyên tử carbon bất đối xứng, và phản ứng halogen hóa hình thành một nguyên tử carbon bất đối xứng thứ hai trong phân tử, sẽ thu được một hỗn hợp hai đồng phân quang học không đối quang (một cặp diastereomer). Nguyên tử carbon bất đối xứng mới hình thành có thể có cấu hình *R* hay *S*, tuy nhiên cấu hình của nguyên tử carbon bất đối xứng ban đầu không thay đổi do các liên kết của nó không thay đổi trong suốt quá trình phản ứng. Do đó sẽ thu được hai đồng phân quang học không đối quang, trong đó một đồng phân chiếm tỷ lệ cao hơn.



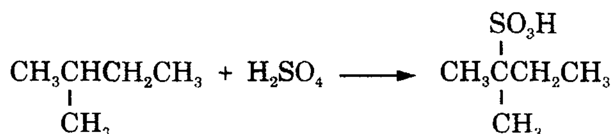
4.5.2 Phản ứng nitro hóa

Các alkane có khả năng tham gia phản ứng với HNO_3 đậm đặc ở nhiệt độ cao tạo thành các dẫn xuất nitro alkane, trong đó một hay nhiều nguyên tử hydrogen của alkane được thay bằng nhóm nitro $-NO_2$. Sản phẩm của phản ứng phụ thuộc vào nồng độ acid và nhiệt độ của phản ứng. Phản ứng nitro hóa cũng xảy ra theo cơ chế thế gốc tự do, và ưu tiên thế hydrogen ở nguyên tử carbon bậc cao. Tốc độ phản ứng tăng dần từ carbon bậc một đến carbon bậc ba. Trong công nghiệp, thường thực hiện phản ứng nitro hóa methane, ethane, propane bằng HNO_3 loãng ở nhiệt độ khoảng 400°C. Phản ứng nitro hóa thường kèm theo sự cắt mạch carbon của alkane ban đầu, hình thành một hỗn hợp nhiều hợp chất nitroalkane khác nhau. Ví dụ phản ứng nitro hóa propane hình thành một hỗn hợp bốn sản phẩm với các tỷ lệ khác nhau.

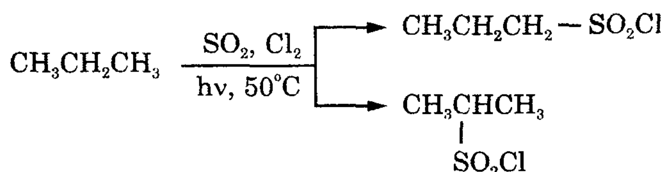


4.5.3 Phản ứng sulfo hóa và sulfochlor hóa

Các alkane có khả năng bị sulfo hóa dưới tác dụng của sulfuric acid (ở dạng oleum) ở nhiệt độ cao, hình thành các hợp chất sulfonic acid của alkane. Một nguyên tử hydrogen của alkane sẽ được thay thế bởi một nhóm-SO_3H, thu được sản phẩm R-SO_3H. Phản ứng thế nguyên tử hydrogen ở carbon bậc ba thường chiếm ưu thế hơn.

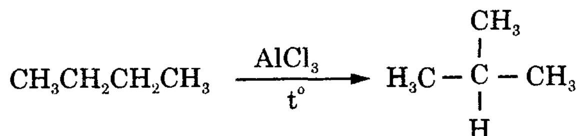


Các alkane còn có khả năng phản ứng với hỗn hợp SO_2 và Cl_2 trong điều kiện có mặt ánh sáng tử ngoại, gọi là phản ứng sulfochlor hóa. Một nguyên tử hydrogen của alkane được thay thế bởi một nhóm-SO_2Cl, hình thành hợp chất R-SO_2Cl. Phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế gốc tự do và hình thành một hỗn hợp các sản phẩm là đồng phân của nhau. Các hợp chất R-SO_2Cl có gốc alkyl chứa 12÷18 nguyên tử carbon thường được dùng để tổng hợp các chất hoạt động bề mặt anion R-SO_3Na sau khi kiềm hóa bằng NaOH.



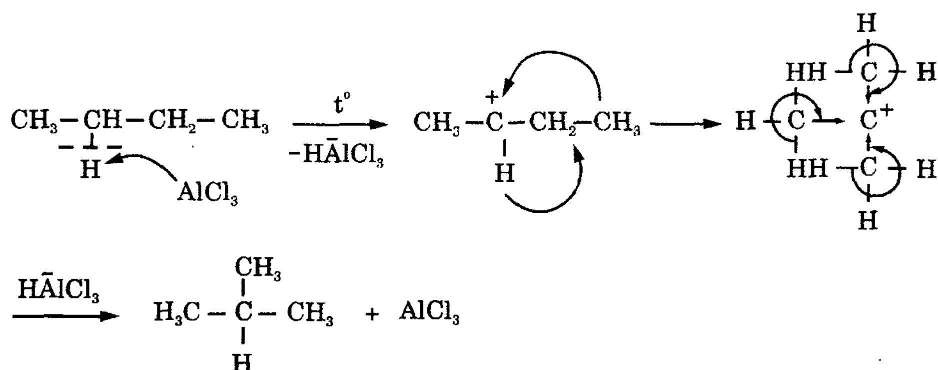
4.5.4 Phản ứng đồng phân hóa

Dưới tác dụng của xúc tác acid Lewis như $AlCl_3$ hoặc các xúc tác acid rắn trên cơ sở zeolite ở nhiệt độ cao, các alkane mạch thẳng có thể bị đồng phân hóa thành alkane mạch nhánh. Ví dụ *n*-butane có thể bị đồng phân hóa thành isobutane ở nhiệt độ cao với sự có mặt của xúc tác $AlCl_3$.



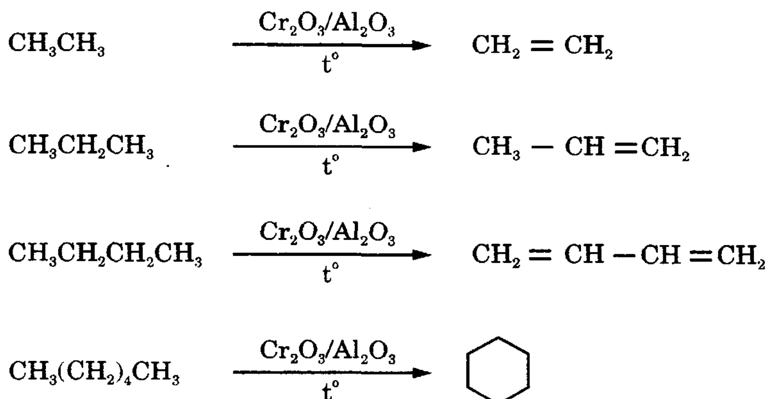
Nguyên nhân của việc hình thành sản phẩm đồng phân hóa là do phản ứng có đi qua giai đoạn hình thành carbocation trung gian. Cơ chế của phản ứng được giải thích như sau: trước hết, dưới tác dụng của nhiệt độ, $AlCl_3$ là một Lewis acid có khả năng tách một nguyên tử hydrogen bậc hai của alkane. Nguyên tử hydrogen tách ra

(dưới dạng $AlHCl_3^-$) mang theo cặp điện tử của liên kết C–H, do đó sẽ hình thành carbocation bậc hai từ alkane ban đầu. Tiếp theo là sự chuyển vị của nhóm methyl và sau đó là nguyên tử hydrogen để hình thành carbocation bậc ba bền hơn. Cần lưu ý là độ bền của carbocation được sắp xếp theo trật tự: carbocation bậc ba > bậc hai > bậc một. Sau cùng là giai đoạn hình thành alkane phân nhánh, dựa trên tương tác giữa carbocation trung gian và anion $AlHCl_3^-$, kèm theo sự tái sinh xúc tác $AlCl_3$.



4.5.5 Phản ứng dehydro hóa

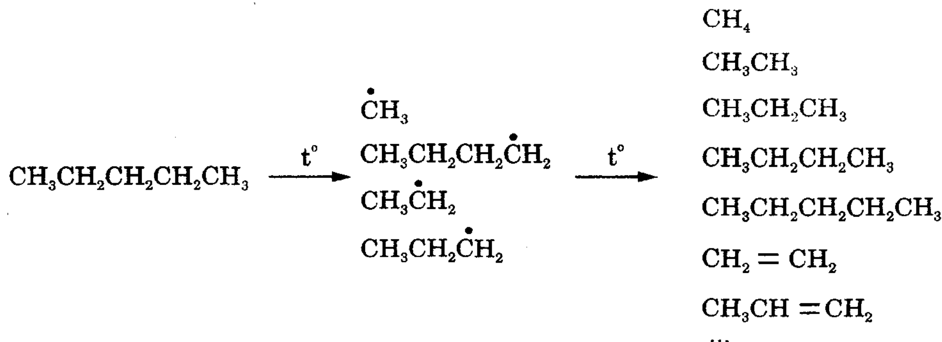
Khi đun nóng các alkane mạch ngắn như ethane, propane với các chất xúc tác thích hợp, ví dụ Cr_2O_3 hay platinum trên chất mang Al_2O_3, sẽ xảy ra phản ứng tách loại hydrogen (gọi là phản ứng dehydro hóa) tạo thành các alkene tương ứng (ethylene và propylene). Nếu thực hiện phản ứng dehydro hóa của *n*-butane ở khoảng 600°C với sự có mặt của xúc tác Cr_2O_3 trên chất mang Al_2O_3, sẽ thu được 1,3-butadiene. Đây là một loại monomer quan trọng trong công nghệ sản xuất cao su và chất dẻo. Các alkane có mạch chính chứa khoảng 5÷7 nguyên tử carbon khi tham gia phản ứng dehydro hóa có thể tạo thành các sản phẩm đóng vòng. Ví dụ dehydro hóa *n*-hexane với xúc tác platinum sẽ hình thành sản phẩm cyclohexane. Cyclohexane có thể tiếp tục bị dehydro hóa trong điều kiện nhiệt độ cao để hình thành benzene.



4.5.6 Phản ứng cracking

Phản ứng cracking alkane là phản ứng bẻ gãy mạch carbon, hình thành một hỗn hợp sản phẩm gồm có các alkene và alkane tương ứng có mạch carbon ngắn hơn, và có cả hydrogen. Có thể thực hiện quá trình cracking alkane dưới tác dụng đơn thuần của nhiệt độ, thường vào khoảng 500÷700°C, gọi là cracking nhiệt (*thermal cracking*). Có thể thực hiện quá trình cracking ở nhiệt độ thấp hơn (khoảng 450÷500°C) bằng cách sử dụng các xúc tác thích hợp, gọi là cracking xúc tác (*catalytic cracking*).

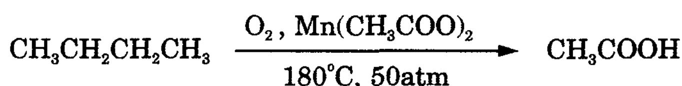
Phản ứng cracking nhiệt xảy ra theo cơ chế gốc tự do dưới tác dụng đơn thuần của nhiệt độ. Ví dụ cracking nhiệt *n*-pentane sẽ hình thành các gốc tự do methyl, ethyl, propyl, butyl. Các gốc tự do này có thể kết hợp với nhau tạo thành các alkane khác nhau, hoặc tách hydrogen để hình thành các alkene. Các sản phẩm này cũng có thể tiếp tục bị cracking theo cơ chế gốc tự do hoặc xảy ra các sự biến đổi phức tạp khác. Kết quả là sẽ thu được một hỗn hợp nhiều sản phẩm khác nhau.



Khác với phản ứng cracking nhiệt, phản ứng cracking xúc tác xảy ra theo cơ chế ion với sự hình thành carbocation trung gian. Thường sử dụng các xúc tác Lewis acid như các xúc tác trên cơ sở zeolite cho quá trình này. Quá trình cracking xúc tác cũng có những phản ứng cắt mạch carbon tương tự như cracking nhiệt. Tuy nhiên, dưới tác dụng của xúc tác, có thể tiến hành quá trình ở nhiệt độ thấp hơn và phản ứng xảy ra chọn lọc hơn. Từ đó có thể khống chế các phản ứng để tăng hàm lượng các sản phẩm mong muốn trong hỗn hợp phản ứng, ví dụ phản ứng đồng phân hóa alkane mạch thẳng tạo thành isoalkane (có chỉ số octane cao) hay các hợp chất hydrocarbon thơm. Ngày nay phương pháp cracking xúc tác được sử dụng chủ yếu trong việc sản xuất nhiên liệu.

4.5.7 Phản ứng oxy hóa

Ở nhiệt độ thường, alkane thường trơ đối với các tác nhân oxy hóa như $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$... Ở nhiệt độ cao, alkane có thể bị oxy hóa với sự có mặt của các tác chất cũng như các xúc tác thích hợp kèm theo sự cắt mạch carbon, hình thành các sản phẩm như alcohol, aldehyde, ketone hay carboxylic acid. Phản ứng oxy hóa alkane thường không có giá trị trong phòng thí nghiệm do có tính chọn lọc thấp. Trong công nghiệp, phản ứng oxy hóa alkane có thể được sử dụng, ví dụ oxy hóa *n*-butane để sản xuất acetic acid CH_3COOH với sự có mặt của xúc tác $Mn(CH_3COO)_2$ ở nhiệt độ 180°C và áp suất 50*atm*. Sản phẩm phụ của quá trình này thường là formic acid HCOOH, propionic acid CH_3CH_2COOH...



$$CH_3CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[180^\circ C,\ 50atm]{O_2,\ Mn(CH_3COO)_2} CH_3COOH$$

Phản ứng oxy hóa quan trọng nhất của alkane là phản ứng cháy (oxy hóa hoàn toàn). Trong điều kiện nhiệt độ cao và oxygen được cung cấp đầy đủ, alkane bị đốt cháy hoàn toàn và sinh ra H_2O, CO_2 và phản ứng tỏa nhiệt mạnh. Cơ chế của phản ứng cháy rất phức tạp, được cho là phản ứng dây chuyền gốc tự do. Sản phẩm của quá trình đốt cháy không quan trọng, phản ứng cháy chỉ có giá trị ở lượng nhiệt tỏa ra từ quá trình cháy. Phản ứng cháy là phản ứng chính xảy ra trong các động cơ, đòi hỏi phải có nhiệt độ cao hay tia lửa để khơi

mào cho phản ứng. Do đó, phản ứng cháy của alkane có tầm quan trọng rất lớn trong công nghiệp cũng như cả trong đời sống hằng ngày. Bảng 4.7 cho thấy lượng nhiệt tỏa ra khi đốt cháy một số alkane thường gặp (còn gọi là nhiệt đốt cháy hoặc thiêu nhiệt).

Bảng 4.7 *Nhiệt đốt cháy của một số alkane*

Tên	Công thức	Nhiệt cháy (kcal/mol)
n-Hexane	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	995,0
n-Heptane	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	1151,3
n-Octane	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	1307,5
n-Nonane	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	1463,9
n-Decane	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	1620,1
n-Undecane	$CH_3(CH_2)_9CH_3$	1776,1
n-Dodecane	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$	1932,7
n-Hexadecane	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$	2557,6
2-Methylpentane	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2CH_3$	993,6
2-Methylhexane	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3CH_3$	1150,0
2-Methylheptane	$(CH_3)_2CH(CH_2)_4CH_3$	1306,3

Một vấn đề đặt ra cho việc sử dụng nhiên liệu trong động cơ là khả năng chống kích nổ, đặc trưng cho khả năng chịu nén của nhiên liệu. Trong động cơ, hỗn hợp xăng và không khí được đưa vào và được nén mạnh, sau đó được đốt cháy nhờ tia lửa điện. Quá trình cháy của nhiên liệu sinh ra các khí, sẽ giãn nở và sinh công. Hỗn hợp xăng và không khí có khả năng bị nén càng mạnh thì động cơ hoạt động càng tốt và nhiên liệu càng ít bị tiêu hao. Nếu hỗn hợp nhiên liệu và không khí phát nổ khi bị nén chưa đúng mức, sẽ xảy ra quá trình cháy không hoàn toàn và gây ra sự lãng phí một phần nhiên liệu. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng kích nổ (*knocking*).

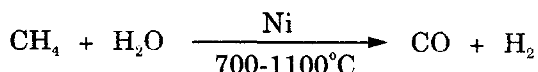
Khả năng chống kích nổ của xăng phụ thuộc vào thành phần của nó, được đặc trưng bằng chỉ số octane. Thực nghiệm cho thấy *n*-heptane có khả năng chống kích nổ thấp nhất, được quy ước có chỉ số octane là 0. Isooctane (2,2,4-trimethylpentane) có khả năng chống kích nổ tốt nhất, được quy ước có chỉ số octane là 100. Một loại xăng có chỉ số otane 90 có nghĩa là khả năng chống kích nổ của nó tương tự như khả năng chống kích nổ của hỗn hợp gồm có 90% isooctane và 10% *n*-heptane. Trước đây để nâng cao chỉ số octane của xăng, người ta dùng phụ gia là tetraethyl chì. Tuy nhiên ngày nay do vấn đề ô nhiễm môi trường ngày càng trở nên nghiêm trọng, các phụ gia có chì không còn được sử dụng. Rất nhiều nghiên cứu đã và đang được thực hiện nhằm nâng cao chất lượng của xăng cũng như hạn chế ảnh hưởng của việc sử dụng nhiên liệu lên môi trường sống, trong đó các loại biodiesel và xăng sinh học đang thu hút nhiều sự chú ý.

4.6 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA ALKANE

Như đã giới thiệu, các alkane có khả năng tỏa ra một lượng nhiệt lớn trong quá trình cháy, do đó được sử dụng làm nhiên liệu cho các động cơ. Các alkane có trọng lượng phân tử thấp như methane được dùng làm nhiên liệu chạy máy phát điện, hỗn hợp propane và butane được hóa lỏng làm nhiên liệu cho quá trình nấu nướng trong đời sống hàng ngày. Một ứng dụng đặc biệt quan trọng của alkane là xăng, dầu hỏa và diesel, là nhiên liệu cho các loại động cơ khác nhau, từ các động cơ trong công nghiệp đến các động cơ phục vụ cho đời sống hàng ngày như xe máy, ô tô, máy bay... Ngoài ra các alkane ở thể rắn (parafin rắn) còn được dùng để sản xuất nến thắp sáng.

Alkane là nguyên liệu để sản xuất ra nhiều hóa chất quan trọng cũng như hóa chất trung gian cho ngành công nghiệp hóa học. Phản ứng oxy hóa không hoàn toàn của methane được dùng để tổng hợp formaldehyde, là nguyên liệu trung gian để tổng hợp các chất dẻo cũng như rất nhiều hóa chất khác. Trong công nghiệp, methane là nguyên liệu cho các quá trình sản xuất hydrogen, methanol, acetic acid hay acetic anhydride. Khi sử dụng cho mục đích này, trước hết methane được chuyển về dạng synthesis gas, hay còn gọi là syn gas, bằng quá trình reforming hơi nước. Đó là hỗn hợp của CO và H_2. Quá

trình chuyển hóa từ methane thành syn gas được thực hiện với xúc tác Ni ở nhiệt độ cao (700÷1100°C). Ngoài ra, từ methane có thể tổng hợp được acetylene, là nguyên liệu trung gian cho rất nhiều quá trình hóa học khác.



$$CH_4 + H_2O \xrightarrow[700\text{-}1100^\circ C]{Ni} CO + H_2$$

Ethane là nguyên liệu cho quá trình sản xuất vinyl chloride (clorua) nhờ phản ứng chlor-oxy hóa ethane. Vinyl chloride là monomer quan trọng cho ngành công nghiệp sản xuất chất dẻo. Phản ứng oxy hóa ethane cũng có thể dùng để tổng hợp acetic acid. Phản ứng oxy hóa *n*-butane với sự có mặt của xúc tác $Mn(CH_3COO)_2$ ở nhiệt độ 180°C và áp suất 50*atm* được sử dụng để sản xuất acetic acid CH_3COOH. Các alkane có mạch carbon dài cũng được sử dụng trong ngành công nghiệp sản xuất các chất hoạt động bề mặt, là hóa chất quan trọng cho nhiều ngành công nghiệp cũng như trong các sản phẩm tẩy rửa và chăm sóc cá nhân.

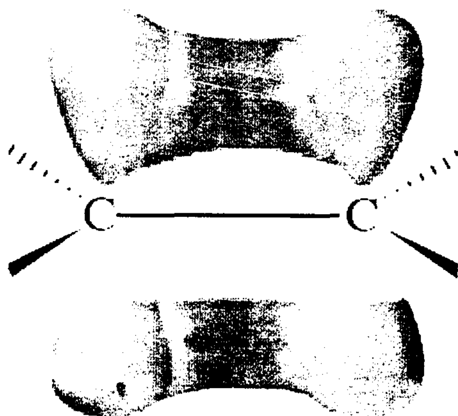
Một ứng dụng quan trọng khác của alkane là được sử dụng làm dung môi trong ngành công nghiệp hóa học. Nhiều dung môi quan trọng được tiêu thụ với một lượng lớn như *n*-hexane hay ether dầu hỏa (là các hỗn hợp alkane có nhiệt độ sôi từ 30÷60°C hay 60÷90°C). Ngoài ra, từ methane có thể điều chế được các loại dung môi quan trọng như CH_3Cl, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, CCl_4. Đây là các dung môi quan trọng cho ngành công nghiệp hóa học, cũng như là những dung môi không thể thiếu trong việc nghiên cứu khoa học ở các trường đại học hay viện nghiên cứu liên quan đến ngành công nghiệp hóa học.

Chương 5

CÁC HỢP CHẤT ALKENE

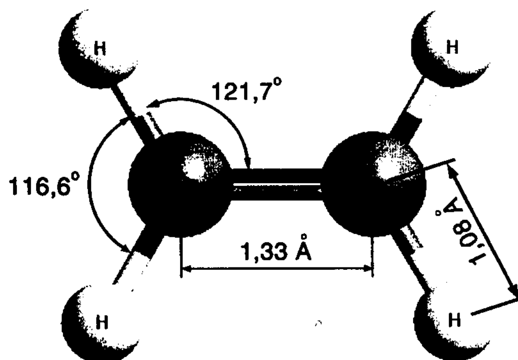
5.1 CẤU TẠO CHUNG

Alkene, hay còn được gọi là olefin, là tên gọi chung của các hợp chất hydrocarbon không no mạch hở có chứa một liên kết đôi trong phân tử. Các alkene có công thức phân tử chung là C_nH_{2n} ($n \geq 2$). Alkene đơn giản nhất có hai nguyên tử carbon là ethylene, có công thức là CH_2=CH_2. Hai nguyên tử carbon của liên kết đôi ở trạng thái lai hóa sp^2, sử dụng một orbital lai hóa xen phủ với nhau dọc theo trục để tạo thành một liên kết σ. Orbital p không lai hóa của hai nguyên tử carbon này cũng tham gia xen phủ với nhau về hai phía của liên kết σ để tạo thành một liên kết π. Các orbital sp^2 của nguyên tử carbon không no nằm trong cùng một mặt phẳng, orbital p tham gia tạo liên kết π sẽ vuông góc với mặt phẳng này (H.5.1).



Hình 5.1 *Sự hình thành liên kết π do sự xen phủ của orbital p*

Phương pháp nhiễu xạ điện tử (*electron diffraction*) và các phương pháp phân tích hóa lý khác cho thấy phân tử ethylene có cấu tạo phẳng, trong đó các góc liên kết hầu như là 120°. Góc liên kết H–C–C là 121,7°, góc liên kết H–C–H là 116,6°. Độ dài liên kết C–H là 1,08 Å, độ dài liên kết C=C là 1,33 Å. Do hai nguyên tử carbon của liên kết đôi được giữ chặt hơn bằng một liên kết σ và một liên kết π, độ dài của liên kết đôi C=C trong ethylene ngắn hơn độ dài liên kết đơn C–C trong ethane (1,53 Å) (H.5.2).

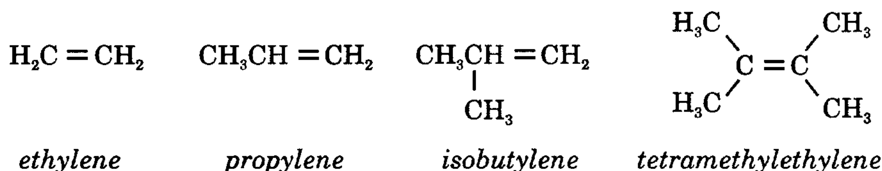


Hình 5.2 *Góc liên kết và độ dài liên kết của ethylene*

5.2 DANH PHÁP

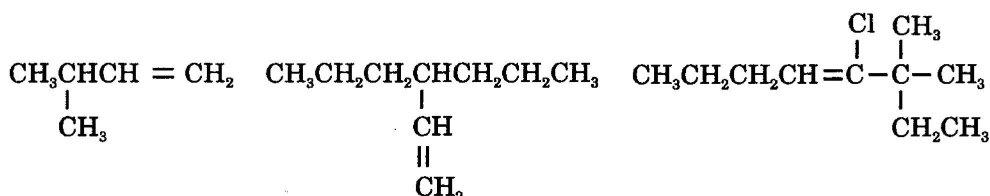
5.2.1 Tên thông thường

Các alkene có trọng lượng phân tử thấp thường được gọi theo tên thông thường. Tên thông thường của những alkene mạch ngắn như vậy được gọi bằng cách lấy tên của alkane tương ứng và đổi *–ane* thành *–ylene*.. Tên thông thường của alkene thường ít dùng, trừ ba alkene đầu tiên là ethylene, propylene, và isobutylene. Trong một vài trường hợp, có thể xem alkene là dẫn xuất của ethylene, trong đó tên của các nhóm thế liên kết với hai nguyên tử carbon không no được đọc trước cụm từ ethylene.



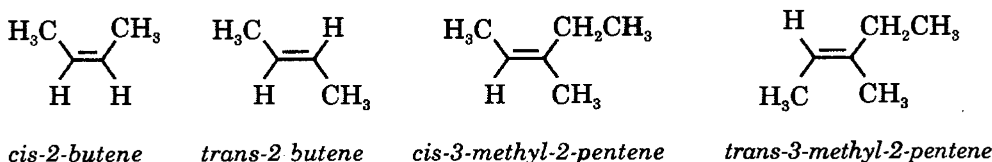
5.2.2 Tên IUPAC

Tên IUPAC của alkene được gọi tương tự như tên IUPAC của alkane, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ *–ane* thành *–ene*. Cần lưu ý là mạch chính của alkene là mạch carbon dài nhất có chứa liên kết đôi. Đánh số carbon từ đầu mạch chính sao cho liên kết đôi có số thứ tự nhỏ nhất. Trong trường hợp đánh số thứ tự từ hai đầu mạch chính đều cho kết quả tương đương thì chọn đầu nào cho số thứ tự của mạch nhánh nhỏ nhất. Các nhóm thế được sắp xếp theo thứ tự của bảng chữ cái. Chỉ số chỉ vị trí của liên kết đôi được viết ngay trước tên mạch chính và cách tên mạch chính bằng một gạch (–).

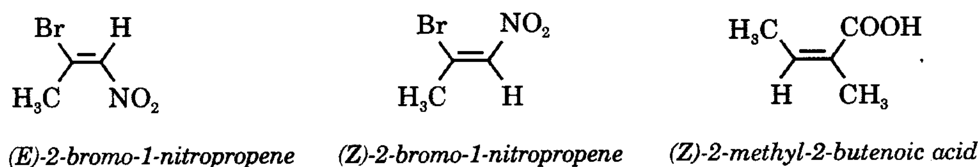


3-methyl-1-butene *3-(n-propyl)-1-hexene* *4-chloro-3,3-dimethyl-4-octence*

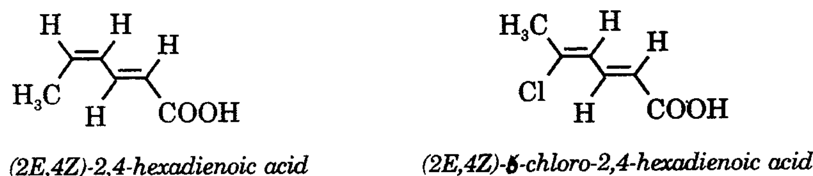
Cần lưu ý là các alkene và dẫn xuất của chúng có thể có đồng phân hình học, tùy thuộc vào các nhóm thế liên kết với các nguyên tử carbon của liên kết đôi. Trong trường hợp cần thiết, cần phải chỉ rõ tên của đồng phân hình học tương ứng. Ví dụ:



cis-2-butene *trans-2 butene* *cis-3-methyl-2-pentene* *trans-3-methyl-2-pentene*



(E)-2-bromo-1-nitropropene *(Z)-2-bromo-1-nitropropene* *(Z)-2-methyl-2-butenoic acid*



(2E,4Z)-2,4-hexadienoic acid *(2E,4Z)-6-chloro-2,4-hexadienoic acid*

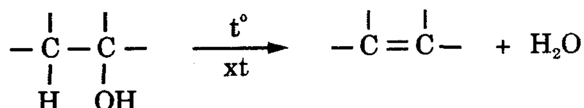
Tên gốc alkene được gọi dựa theo tên của alkene tương ứng, trong đó thay *-ene* bằng *-enyl*. Các gốc alkene mạch ngắn thường được gọi theo tên thông thường. Ví dụ gốc CH_2=CH– có tên thông thường là gốc vinyl, gốc CH_2=CH–CH_2– có tên thông thường là gốc allyl, gốc CH_3CH=CH–CH_2– có tên thông thường là gốc crotonyl. Các gốc alkene bậc hai đều có tiếp vĩ ngữ *'iliden'* sau tên hydrocarbon tương ứng. Ví dụ gốc C_6H_5CH= có tên gọi thông thường là benzilidene, gốc $(CH_3)_2$C= có tên thông thường là isopropilidene.

5.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

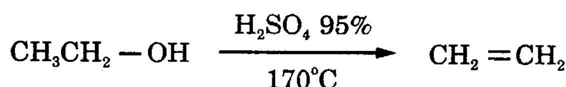
Các alkene là những hợp chất kém bền, nên chúng có mặt trong dầu mỏ tự nhiên với tỷ lệ thấp. Trong công nghiệp, phần lớn những alkene quan trọng đều được sản xuất bằng quá trình cracking dầu mỏ. Các alkene này hoặc được phân lập làm sản phẩm trung gian cho các quá trình tổng hợp hữu cơ, hoặc được giữ lại trong nhiên liệu nói chung. Trong phòng thí nghiệm, để có được những alkene có cấu trúc phân tử theo ý muốn, thường sử dụng các quá trình tách loại hai nguyên tử hay hai nhóm thế trên hai nguyên tử carbon kề nhau của các dẫn xuất tương ứng.

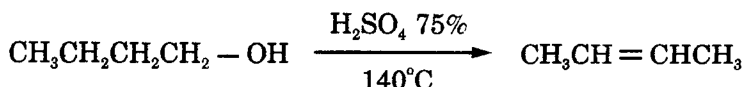
5.3.1 Đi từ alcohol

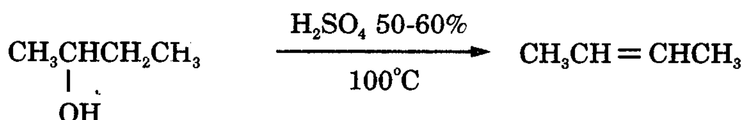
Khi đun nóng alcohol với các acid vô cơ như H_2SO_4 hay H_3PO_4 ở nhiệt độ khoảng dưới 200°C, hoặc cho hơi alcohol đi qua các acid Lewis rắn như Al_2O_3 hay các xúc tác acid rắn trên cơ sở zeolite ở nhiệt độ cao hơn, khoảng 350÷400°C, alcohol sẽ thực hiện phản ứng tách nước để sinh ra alkene tương ứng.

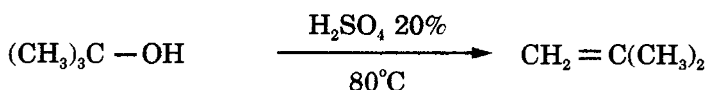


Tương tự như các phản ứng tách loại khác, tốc độ phản ứng tách nước của các alcohol giảm theo trật tự: alcohol bậc ba > alcohol bậc hai > alcohol bậc một. Ví dụ phản ứng tách nước *n*-butanol cần phải sử dụng H_2SO_4 75% ở nhiệt độ 140°C, phản ứng tách nước *sec*-butanol chỉ cần sử dụng H_2SO_4 50÷60% ở nhiệt độ 100°C, và phản ứng tách nước của *tert*-butanol có thể xảy ra ở 80°C và chỉ cần sử dụng H_2SO_4 20%.

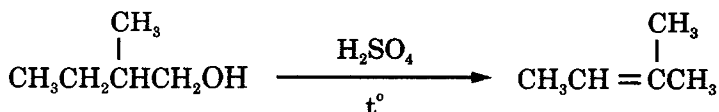


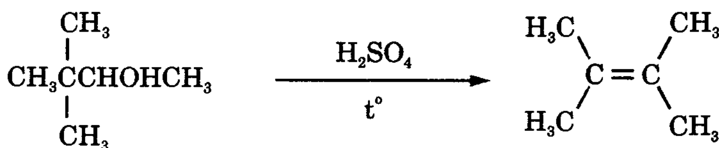






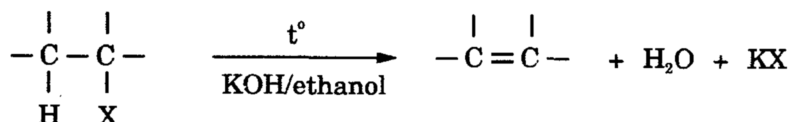
Cần lưu ý là phản ứng tách nước từ alcohol với sự có mặt của xúc tác acid đi qua giai đoạn trung gian tạo carbocation. Vì vậy, phản ứng thường xảy ra sự chuyển vị của các carbocation để trở về dạng bền hơn. Kết quả là sẽ thu được một hỗn hợp sản phẩm, trong đó sản phẩm chính là sản phẩm chuyển vị. Ví dụ, phản ứng tách nước *n*-butanol sẽ thu được sản phẩm chính là 2-butene chứ không phải là 1-butene. Trong trường hợp không có sự chuyển vị của carbocation trung gian, sản phẩm chính của phản ứng là alkene có nhiều nhóm alkyl nhất.



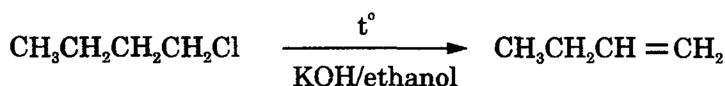


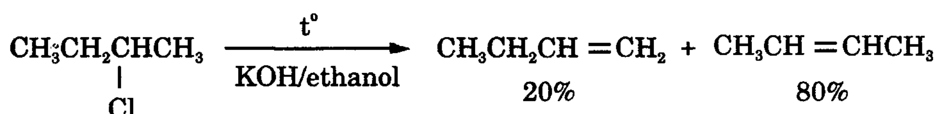
5.3.2 Đi từ dẫn xuất alkyl halide (*alkyl halogenua*)

Dẫn xuất alkyl halide tham gia phản ứng tách loại để sinh ra alkene tương ứng. Phản ứng thường được thực hiện bằng cách đun hỗn hợp alkyl halide với các base mạnh, ví dụ như dung dịch KOH trong ethanol.



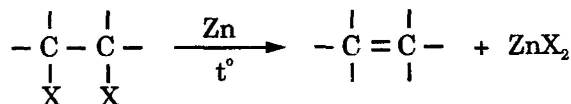
Cần lưu ý là khác với phản ứng tách loại nước từ alcohol, phản ứng tách loại HX từ dẫn xuất R–X bậc một xảy ra theo cơ chế tách loại lưỡng phân tử, không đi qua giai đoạn tạo carbocation trung gian, do đó không có sự chuyển vị thay đổi bộ khung carbon của phân tử. Ví dụ, phản ứng tách loại HCl từ *n*-butyl chloride sẽ thu được sản phẩm 1-butene. Phản ứng tách loại HX từ dẫn xuất R–X cũng sẽ cho sản phẩm chính là alkene có nhiều gốc alkyl nhất.

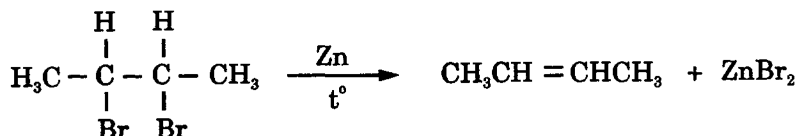




5.3.3 Đi từ dẫn xuất α-dihalide (*vic - dihalogenua*)

Dẫn xuất *α-dihalide* (*vic - dihalogenua*) chứa hai nguyên tử halogen liên kết với hai nguyên tử carbon kề nhau, tham gia phản ứng tách loại với sự có mặt của xúc tác bột Zn tạo thành alkene.

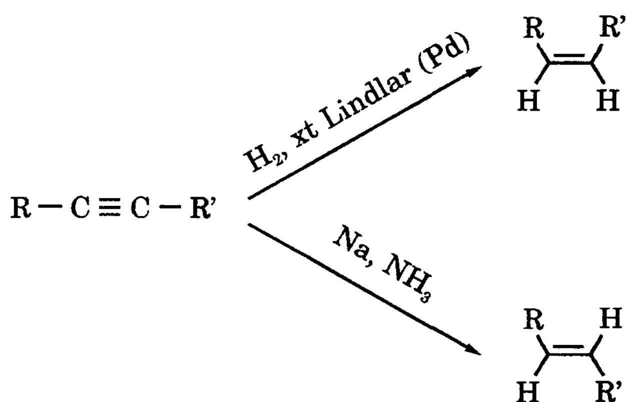




Phản ứng này không có giá trị về mặt điều chế alkene, vì muốn có dẫn xuất *α-dihalide* (*vic - dihalogenua*) thì phải đi từ alkene. Tuy nhiên, phản ứng này được sử dụng để bảo vệ liên kết đôi khi muốn thực hiện một phản ứng khác tại một nhóm chức khác trong phân tử. Lúc đó, liên kết đôi được bảo vệ bằng cách phản ứng với halogen để tạo dẫn xuất *α-dihalide*, sau đó liên kết đôi sẽ được tái tạo bằng phản ứng tách loại với xúc tác bột Zn nói trên.

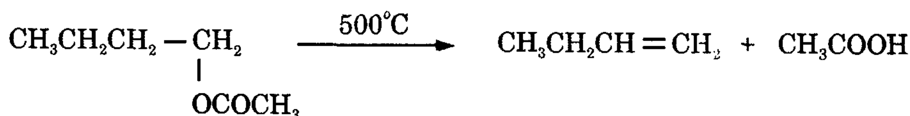
5.3.4 Đi từ alkyne

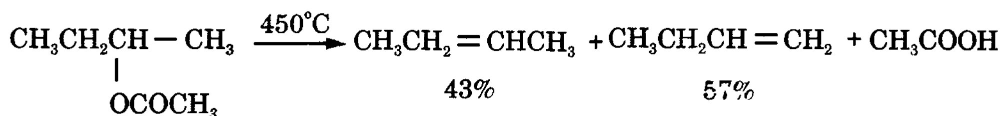
Alkene có thể được điều chế từ alkyne bằng phản ứng hydro hóa với xúc tác thích hợp. Xúc tác thường được sử dụng trong trường hợp này là xúc tác Lindlar, (palladium mang trên chất mang $CaCO_3$ kết hợp với $(CH_3COO)_2Pb$ và quinoline). Các phụ gia này giúp giảm hoạt tính của palladium, làm cho phản ứng hydro hóa dừng lại ở giai đoạn tạo alkene. Dưới tác dụng của xúc tác Lindlar, sẽ thu được đồng phân *cis-* hay *Z-*. Ngoài ra, cũng có thể chuyển hóa alkyne thành alkene bằng cách sử dụng natri trong ammonia lỏng, và sẽ thu được đồng phân *trans-* hay *E-* trong trường hợp này.

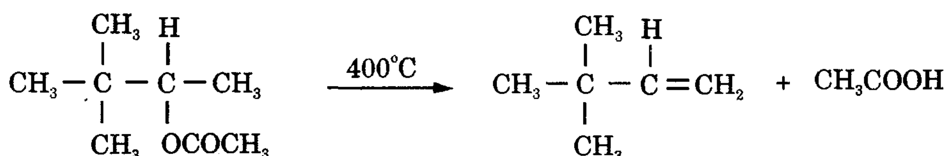


5.3.5 Đi từ ester

Alkene có thể được điều chế bằng phương pháp nhiệt phân ester ở nhiệt độ khoảng 400÷500°C. Trong đó, nhiệt phân ester của alcohol bậc một sẽ cho một sản phẩm duy nhất, ester của alcohol bậc hai và alcohol bậc ba sẽ cho một hỗn hợp các alkene khác nhau. Cần lưu ý là trong phản ứng nhiệt phân ester này, không xảy ra quá trình chuyển vị thay đổi khung carbon ban đầu của alcohol như trong phản ứng tách nước từ alcohol trong môi trường acid. Tương tự như các phản ứng tách loại khác, ester của alcohol bậc ba dễ tham gia phản ứng tạo alkene hơn ester của alcohol bậc một.







5.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Tính chất vật lý của alkene phần lớn gần giống như các alkane tương ứng. Ở nhiệt độ thường, các alkene có 2÷4 nguyên tử carbon ở trạng thái khí, những alkene có 5÷18 nguyên tử carbon ở trạng thái lỏng, những alkene có nhiều hơn 18 nguyên tử carbon ở trạng thái rắn. Các alkene là những hydrocarbon không phân cực, không tan trong nước, tan được trong các dung môi không phân cực hay phân cực yếu như benzene, ether, chloroform... Các alkene nhẹ hơn nước. Nhiệt độ sôi của alkene tăng theo trọng lượng phân tử. Tương tự như alkane, khi tăng một nhóm CH_2 trong phân tử thì nhiệt độ sôi tăng lên khoảng 20÷30°C. Thông thường, các alkene mạch nhánh có nhiệt độ sôi thấp hơn các alkene mạch thẳng tương ứng. Giữa hai đồng phân *cis-* và *trans-*, thông thường đồng phân *cis-* có nhiệt độ sôi cao hơn nhưng nhiệt độ nóng chảy lại thấp hơn đồng phân *trans*. Nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy và tỷ trọng của một số alkene thường gặp được trình bày trên bảng 5.1.

Bảng 5.1 *Nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy và tỷ trọng của một số alkene thường gặp*

Tên	Công thức	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Tỷ trọng (20°C)
Ethylene	$CH_2=CH_2$	–169	–102	---
Propylene	$CH_2=CHCH_3$	–185	–48	---
1-Butene	$CH_2=CHCH_2CH_3$	---	–6,5	---
1-Pentene	$CH_2=CH(CH_2)_2CH_3$	---	30	0,643
1-Hexene	$CH_2=CH(CH_2)_3CH_3$	–138	63,5	0,675
1-Heptene	$CH_2=CH(CH_2)_4CH_3$	–119	93	0,698
1-Octene	$CH_2=CH(CH_2)_5CH_3$	–104	122,5	0,716
1-Nonene	$CH_2=CH(CH_2)_6CH_3$	---	146	0,731
1-Decene	$CH_2=CH(CH_2)_7CH_3$	–87	171	0,743
cis-2-butene	*cis*-$CH_3CH=CHCH_3$	–139	4	---
trans-2-butene	*trans*-$CH_3CH=CHCH_3$	–106	1	---
Isobutylene	$CH_2=C(CH_3)_2$	–141	–7	---
cis-2-pentene	*cis*-$CH_3CH=CHCH_2CH_3$	–151	37	0,655
trans-2-pentene	*trans*-$CH_3CH=CHCH_2CH_3$	---	36	0,647
3-Methyl-1-butene	$CH_2=CHCH(CH_3)_2$	–135	25	0,648
2-Methyl-2-butene	$CH_3CH=C(CH_3)_2$	–123	39	0,660
2,3-Dimethyl-2-butene	$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$	–74	73	0,705

5.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

Hai nguyên tử carbon của liên kết đôi trong alkene ở trạng thái lai hóa sp^2, sử dụng một orbital lai hóa xen phủ với nhau dọc theo trục để tạo thành một liên kết σ. Orbital p không lai hóa của hai nguyên tử carbon này cũng tham gia xen phủ với nhau về hai phía của liên kết π để tạo thành một liên kết π. Liên kết σ có năng lượng khoảng 80 *kcal/mol*, và liên kết π có năng lượng khoảng 60 *kcal/mol*. Do năng lượng liên kết của liên kết π nhỏ hơn so với liên kết σ, liên

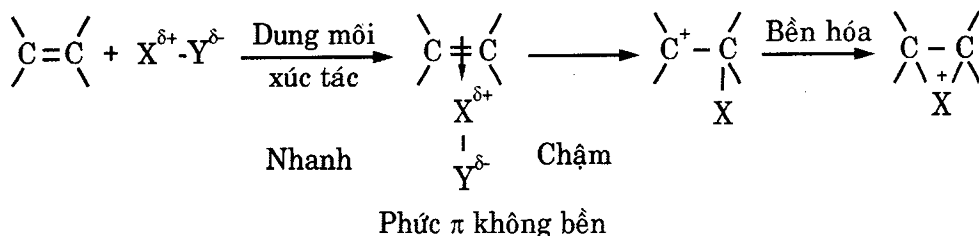
kết π dễ bị bẻ gãy hơn. Mặt khác, các điện tử π phân bố cách xa trục liên kết và hạt nhân hơn, ít bị giữ chặt bởi hai hạt nhân của hai nguyên tử carbon, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho sự tấn công của các tác nhân ái điện tử hay gốc tự do vào liên kết đôi. Phản ứng đặc trưng nhất của các alkene là phản ứng cộng hợp ái điện tử (A_E) vào liên kết đôi C=C. Ngoài ra, các alkene còn có thể tham gia các phản ứng cộng hợp gốc tự do hay các phản ứng oxy hóa có hoặc không kèm theo sự cắt mạch carbon.

5.5.1 Phản ứng cộng hợp ái điện tử

1- Cơ chế phản ứng

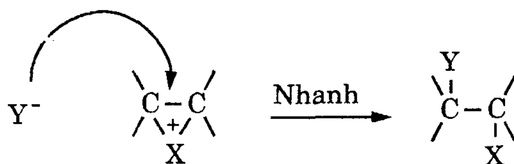
Khi cộng một phân tử X-Y nào đó vào liên kết đôi C=C, các orbital của liên kết π sẽ bị phá hủy và hai liên kết σ được hình thành giữa hai nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C và hai phần của tác chất X-Y. Cần lưu ý là hai phần của tác chất X-Y không đồng thời tấn công vào liên kết đôi C=C mà phản ứng sẽ trải qua các giai đoạn khác nhau.

Ở giai đoạn thứ nhất, dưới sự trợ giúp của dung môi và xúc tác, phần mang điện tích dương X của tác nhân X-Y sẽ tấn công vào liên kết đôi C=C tạo thành phức π. Trong phức π chưa có sự hình thành liên kết thật sự giữa X và các nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C. Sau đó phức π chuyển chậm thành carbocation, trong đó liên kết π của C=C bị phá vỡ và hình thành liên kết σ giữa X và một nguyên tử carbon. Giai đoạn tạo phức π xảy ra nhanh, trong khi đó giai đoạn tạo carbocation xảy ra chậm và do đó sẽ quyết định tốc độ chung của phản ứng. Carbocation còn có thể bền hóa bằng cách tạo cation vòng do tương tác giữa orbital p trống của nguyên tử carbon mang điện tích dương và cặp điện tử chưa sử dụng của X.



Phức π không bền

Sau khi hình thành cation vòng, phần tác nhân mang điện tích âm Y^- sẽ tấn công vào cation này. Ở giai đoạn này tác nhân ái nhân Y^- sẽ tấn công vào phía ngược lại so với X, do án ngữ không gian của cation vòng. Phản ứng cộng hợp tác nhân X–Y vào liên kết đôi C=C, do đó xảy ra theo kiểu cộng hợp *trans-*, X và Y sẽ đi vào hai phía ngược nhau của liên kết đôi C=C. Giai đoạn này xảy ra nhanh nên không có ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của phản ứng. Do ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ chung của phản ứng có sự tấn công của tác nhân ái điện tử X vào liên kết đôi C=C, phản ứng cộng hợp này được gọi là *phản ứng cộng hợp ái điện tử* (*electrophilic addition* – A_E).



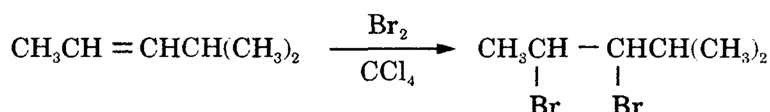
Theo cơ chế cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C nói trên, giai đoạn chậm quyết định tốc độ chung của phản ứng là giai đoạn tác nhân ái điện tử X (mang điện tích dương) tấn công vào liên kết đôi và sau đó hình thành cation vòng. Do đó, nếu mật độ điện tử ở liên kết đôi C=C càng lớn thì sự tấn công của tác nhân ái điện tử X càng dễ dàng xảy ra, nghĩa là tốc độ phản ứng sẽ càng tăng. Như vậy, những nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm tăng tốc độ phản ứng, và ngược lại những nhóm thế hút điện tử sẽ làm giảm tốc độ phản ứng. Cũng có thể giải thích là các nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm cho carbocation trung gian hay cation vòng ổn định hơn, do đó tạo điều kiện thuận lợi hơn cho phản ứng. Ví dụ tốc độ tương đối của phản ứng cộng hợp bromine vào một số alkene khác nhau (A_E) được cho ở bảng 5.2 dưới đây.

Bảng 5.2 *So sánh khả năng cộng hợp bromine của các alkene khác nhau*

Alkene	Công thức cấu tạo	Tốc độ tương đối
Ethylene	$CH_2{=}CH_2$	1
Propene	$CH_3CH{=}CH_2$	61
2-Methylpropene	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	5 400
2,3-Dimethyl-2-butene	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	920 000

2- Phản ứng cộng hợp halogen

Các halogen, thường là chlorine hay bromine, có khả năng phản ứng dễ dàng với các alkene trong các dung môi trơ như CCl_4 hay CS_2 tạo thành các sản phẩm 1,2-dihalide (1,2-dihalogenua) hay còn gọi là sản phẩm vicinal dihalide (*vic-dihalogenua*). Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường (A_E). Fluorine tham gia phản ứng cộng vào liên kết đôi C=C rất mãnh liệt, thường đưa đến sự cắt mạch carbon, nên không được sử dụng trực tiếp. Thực nghiệm cho thấy có thể dùng các tác nhân khác như CoF_3 hay hỗn hợp PbO_2 và SF_4 để thực hiện quá trình cộng fluorine vào alkene. Iodine tham gia phản ứng cộng hợp vào alkene rất chậm, các sản phẩm 1,2-diiodide thường không bền, dễ bị tách loại iodine tạo alkene ban đầu.

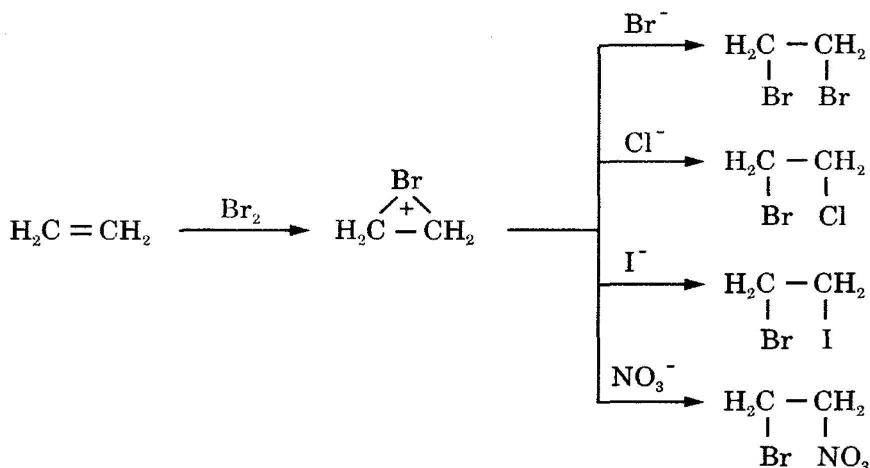


Phản ứng cộng halogen vào liên kết đôi C=C xảy ra nhanh ở nhiệt độ thường hay thấp hơn nhiệt độ thường. Khi thực hiện phản ứng cộng hợp này, cần tránh thực hiện ở nhiệt độ cao, tránh ánh sáng tử ngoại và không nên sử dụng một lượng dư halogen đáng kể. Ở những điều kiện như vậy, phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C có thể bị cạnh tranh bởi phản ứng thế theo cơ chế gốc tự do (S_R).

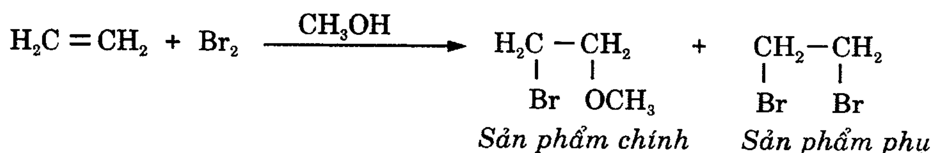
Phản ứng cộng hợp bromine vào alkene thường được sử dụng để nhận danh liên kết đôi C=C. Dung dịch bromine trong dung môi CCl_4 có màu đỏ nâu, trong khi đó các sản phẩm 1,2-dihalide không có màu. Như vậy, một tác chất có khả năng làm phai màu nhanh chóng dung dịch bromine trong dung môi CCl_4 thì có thể chứa liên kết đôi C=C trong phân tử.

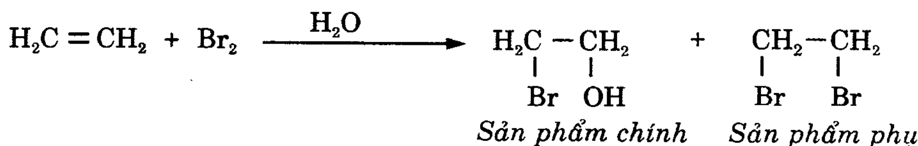
Phản ứng cộng hợp halogen vào liên kết đôi C=C xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường như trên. Trước hết, phân tử halogen bị phân cực hóa dưới tác dụng của các điện tử π của liên kết đôi C=C. Đầu dương của phân tử halogen tấn công vào liên kết đôi, hình thành phức π, sau đó chuyển chậm thành carbocation và bền hóa bằng sự hình thành cation vòng (*halonium cation*). Tiếp theo là sự tấn

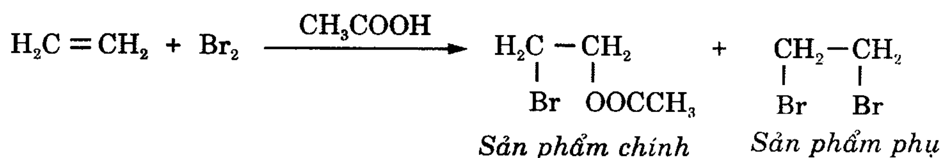
công của nguyên tử halogen còn lại mang điện tích âm về phía ngược lại so với nguyên tử halogen thứ nhất (cộng hợp kiểu *trans*-). Nếu trong dung dịch bromine có mặt các anion khác thì phản ứng sẽ tạo ra nhiều sản phẩm khác nhau. Nguyên nhân của điều này là do sau khi carbocation trung gian bromonium được hình thành, bất cứ tác nhân ái nhân nào có mặt trong dung dịch đều có khả năng tấn công vào cation vòng để tạo ra các sản phẩm tương ứng.



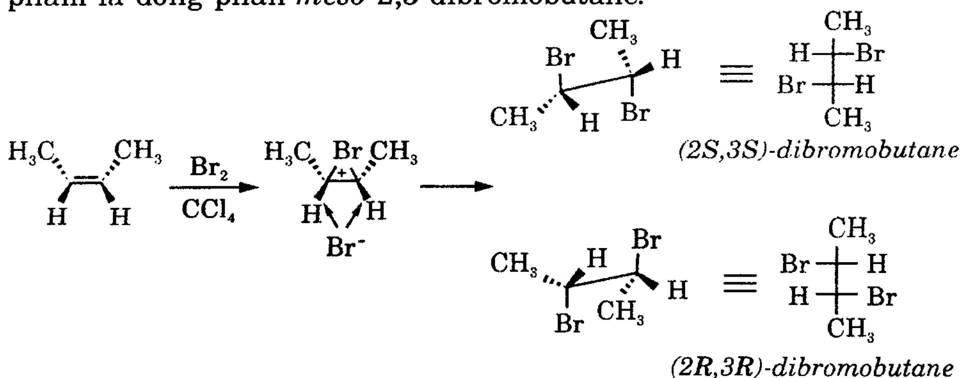
Dung môi cũng có thể đóng vai trò làm tác nhân ái nhân, tấn công vào cation vòng trung gian để tạo ra các sản phẩm cộng hợp tương ứng. Ví dụ phản ứng cộng hợp bromine vào ethylene nếu tiến hành trong các dung môi như H_2O, CH_3OH, CH_3COOH thì sản phẩm chính của phản ứng không phải là 1,2-dibromoethane mà lần lượt là 2-bromoethanol, 1-bromo-2-methoxyethane, 2-bromoethyl acetate. Điều này đã chứng minh rằng phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C diễn ra theo các giai đoạn khác nhau, trong đó có sự hình thành cation vòng trung gian. Cần lưu ý là các dung môi như H_2O, CH_3OH, CH_3COOH không tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C nếu không có xúc tác thích hợp. Tương tự như vậy, bình thường các dung dịch NaCl, NaI hay $NaNO_3$ không tham gia phản ứng cộng hợp vào liên kết đôi C=C. Các tác nhân ái nhân này chỉ tham gia vào phản ứng sau khi cation vòng trung gian bromonium đã được hình thành, tạo ra các sản phẩm cộng hợp khác nhau.





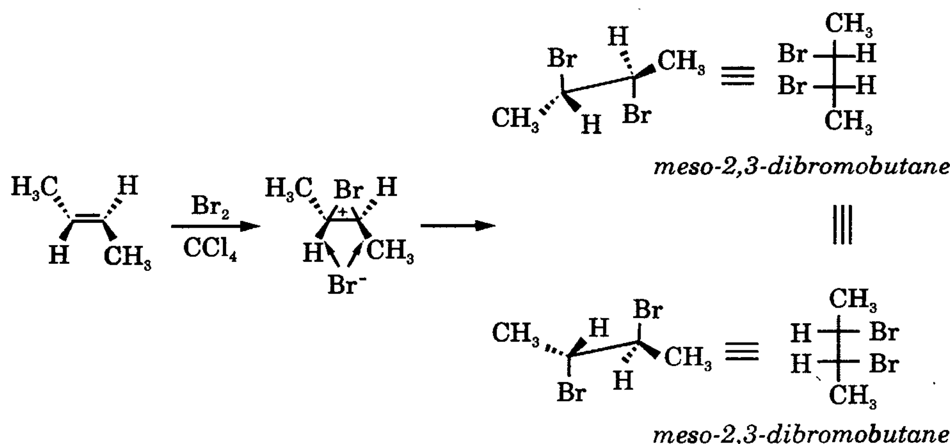


Khảo sát hóa lập thể của phản ứng cộng hợp ái điện tử là một phương pháp quan trọng để nghiên cứu cơ chế của phản ứng. Ví dụ, trong phản ứng cộng hợp bromine vào liên kết đôi, nếu cả hai nguyên tử Br cùng tấn công đồng thời vào liên kết đôi C=C thì phản ứng diễn ra theo kiểu cộng hợp *cis*-, nghĩa là cả hai nguyên tử Br cùng tấn công về một phía của liên kết đôi C=C. Tuy nhiên, khảo sát hóa lập thể của phản ứng cho thấy hai nguyên tử Br tấn công vào hai phía đối lập nhau của liên kết đôi C=C, và hai nguyên tử Br không đồng thời tấn công vào liên kết đôi. Ví dụ, xét phản ứng cộng hợp bromine vào *cis*-2-butene và *trans*-2-butene. Phản ứng cộng bromine vào *cis*-2-butene cho sản phẩm là một hỗn hợp racemic của đôi đối quang (2*R*, 3*R*)-dibromobutane và (2*S*, 3*S*)-dibromobutane. Trong khi đó, phản ứng cộng bromine vào *trans*-2-butene cho sản phẩm là đồng phân *meso*-2,3-dibromobutane.



(2S,3S)-dibromobutane

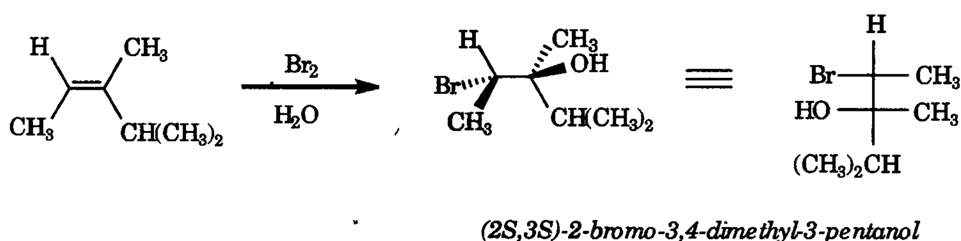
(2R,3R)-dibromobutane



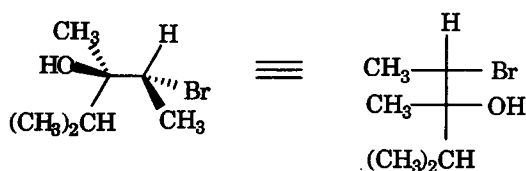
meso-2,3-dibromobutane

meso-2,3-dibromobutane

Trong trường hợp phản ứng cộng hợp ái điện tử của halogen vào liên kết đôi C=C được thực hiện trong các dung môi phân cực có proton, đặc điểm hóa lập thể của phản ứng cũng tương tự như phản ứng trong dung môi trơ. Ví dụ xét phản ứng cộng hợp bromine vào *trans*-3,4-dimethyl-2-pentene trong dung môi là nước. Phản ứng hình thành hai đồng phân quang học là một đôi đối quang, gồm có (*2S,3S*)-2-bromo-3,4-dimethyl-3-pentanol và (*2R,3R*)-2-bromo-3,4-dimethyl-3-pentanol. Nếu thực hiện phản ứng trong dung môi là methanol, sẽ thu được hai đồng phân quang học của một đôi đối quang là (*2S,3S*)-2-bromo-3-methoxy-3,4-dimethylpentane và (*2R,3R*)-2-bromo-3-methoxy-3,4-dimethylpentane.



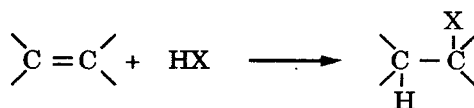
(2S,3S)-2-bromo-3,4-dimethyl-3-pentanol



(2R,3R)-2-bromo-3,4-dimethyl-3-pentanol

3- Phản ứng cộng hợp hydrogen halide (hydro halogenua)

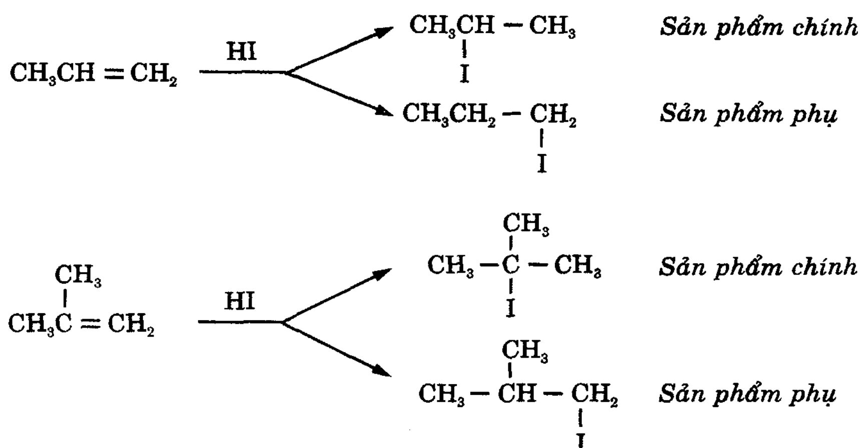
Các hydrogen halide (*hydro halogenua*) như HCl, HBr, HI (HX) có thể tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C tạo thành các dẫn xuất alkyl halide (*alkyl halogenua*) tương ứng. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho hơi HCl, HBr hay HI khan nước đi trực tiếp vào alkene. Trong một số trường hợp, có thể dùng dung môi phân cực như CH_3COOH để hòa tan cả hydrogen halide phân cực và alkene không phân cực. Các dung dịch hydrogen halide trong H_2O không được sử dụng để tránh phản ứng cộng hợp nước vào alkene tạo sản phẩm phụ.



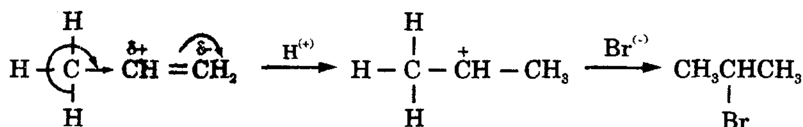
HX: HCl, HBr, HI

Cả bốn hydrogen halide HF, HCl, HBr, HI (HX) đều có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp với các alkene. Phản ứng diễn ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C thông thường. Phản ứng khởi đầu bằng sự tấn công của proton H^+ vào liên kết đôi C=C, hình thành carbocation trung gian. Đây là giai đoạn chậm nhất, do đó sẽ quyết định tốc độ chung của cả quá trình phản ứng. Sau đó là sự tấn công của anion X^- vào cation trung gian. Giai đoạn này xảy ra nhanh, không có ảnh hưởng nhiều lên tốc độ chung của phản ứng. Vì vậy, khả năng phản ứng của các HX sẽ tăng theo khả năng cho proton H^+, tức là tăng theo tính acid của chúng. HF tham gia phản ứng rất chậm, thường không được sử dụng, HI tham gia phản ứng nhanh nhất (khả năng phản ứng cộng hợp vào alkene: HF << HBr < HCl < HI).

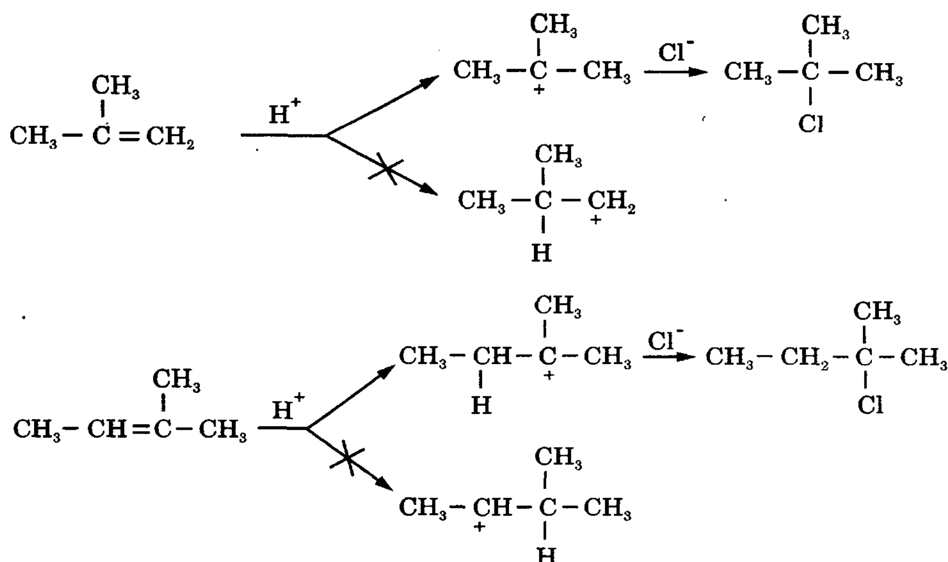
Khác với phản ứng cộng hợp giữa halogen với alkene, tác nhân HX không phải là tác nhân đối xứng nên phản ứng cộng hợp HX vào alkene không đối xứng sẽ cho các sản phẩm khác nhau, trong đó có một sản phẩm chính. Vào năm 1869, nhà hóa học Nga Vladimir Markonikov sau khi khảo sát các phản ứng cộng HX vào alkene đã đưa ra quy tắc sau đây: *trong phản ứng cộng HX vào các alkene không đối xứng, nguyên tử hydrogen của HX sẽ cộng vào phía nguyên tử carbon mang nhiều nguyên tử hydrogen hơn của liên kết đôi C=C.* Quy tắc này gọi là quy tắc Markonikov.



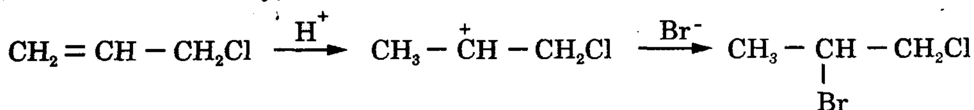
Quy tắc Markonikov là một quy tắc kinh nghiệm, chỉ áp dụng được cho các liên kết đôi C=C có số lượng nguyên tử hydrogen ở hai bên nối đôi khác nhau. Để giải thích cho quy tắc này, về mặt lý thuyết có thể dựa vào cấu trúc của alkene ban đầu. Ví dụ xét phản ứng cộng hợp HBr vào propylene $CH_3CH=CH_2$. Do hiệu ứng đẩy điện tử của nhóm CH_3- (hiệu ứng cảm ứng dương +I và hiệu ứng siêu liên hợp dương +H), các điện tử của liên kết π sẽ bị dịch chuyển về phía nguyên tử carbon chứa nhiều hydrogen hơn, làm cho nguyên tử carbon này mang một phần điện tích âm. Kết quả là proton H^+ sẽ tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích âm này và anion Br^- sẽ tấn công vào nguyên tử carbon còn lại của liên kết đôi C=C.

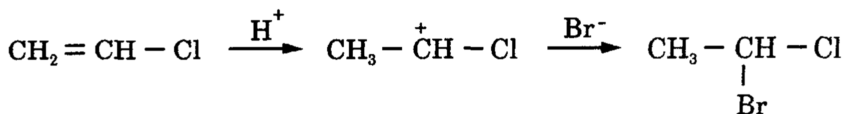


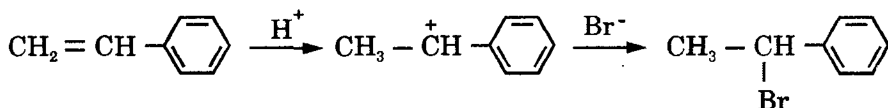
Tuy nhiên, trong một số trường hợp, không thể giải thích hướng của phản ứng cộng hợp HX chỉ bằng cách dựa vào cấu trúc của alkene ban đầu như trên. Do đó cần phải mở rộng quy tắc Markonikov thành một quy tắc tổng quát hơn. Giai đoạn quyết định tốc độ và hướng của phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C là giai đoạn hình thành carbocation trung gian. Do đó có thể phát biểu tổng quát hướng của phản ứng cộng hợp vào liên kết đôi C=C như sau: *phản ứng cộng hợp ái điện tử xảy ra theo hướng tạo thành carbocation trung gian bền hơn*. Ví dụ, trong các phản ứng cộng hợp HCl vào isobutylene hay 2-methyl-2-butene dưới đây, phản ứng xảy ra theo hướng tạo thành các carbocation trung gian bậc ba bền hơn do tác dụng của các hiệu ứng siêu liên hợp dương (+H) và hiệu ứng cảm ứng dương (+I).



Dùng quy tắc tổng quát về hướng của phản ứng cộng hợp, có thể giải thích hướng cộng hợp theo quy tắc Markonikov của các phản ứng sau đây. Ví dụ phản ứng cộng hợp HBr vào allyl chloride, vinyl chloride hay styrene. Ở các phản ứng này, carbocation trung gian của hướng cộng hợp Markonikov bền hơn dưới tác dụng của các hiệu ứng điện tử. Trong trường hợp của allyl chloride, carbocation trung gian được bền hóa nhờ hiệu ứng siêu liên hợp dương (+H) và cảm ứng dương (+I) của nhóm methyl. Trong trường hợp vinyl chloride, carbocation trung gian được bền hóa bằng hiệu ứng liên hợp dương (+C) của cặp điện tử tự do trên nguyên tử Cl cũng như hiệu ứng siêu liên hợp dương (+H) và cảm ứng dương (+I) của nhóm methyl. Trong trường hợp styrene, carbocation trung gian được bền hóa nhờ vào hiệu ứng liên hợp dương (+C) của gốc phenyl cũng như hiệu ứng siêu liên hợp dương (+H) và cảm ứng dương (+I) của nhóm methyl.

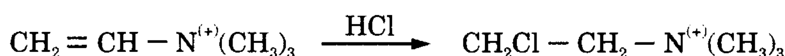






Dùng quy tắc tổng quát về hướng của phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C, cũng có thể giải thích tại sao các alkene sau đây cho phản ứng cộng hợp với HCl theo hướng trái với quy tắc Markonikov. Các alkene này đều chứa các nhóm thế hút điện tử mạnh, nếu cộng hợp theo quy tắc Markonikov thì các nhóm thế này làm cho các carbocation trung gian kém bền hơn. Ngược lại, nếu cộng hợp theo hướng trái với quy tắc Markonikov thì các carbocation trung gian sẽ được ổn định hơn. Mặc dù các phản ứng cộng hợp này xảy ra theo hướng trái với quy tắc Markonikov, nhưng phù hợp với quy tắc chung, là phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C sẽ đi theo hướng tạo carbocation trung gian bền nhất.

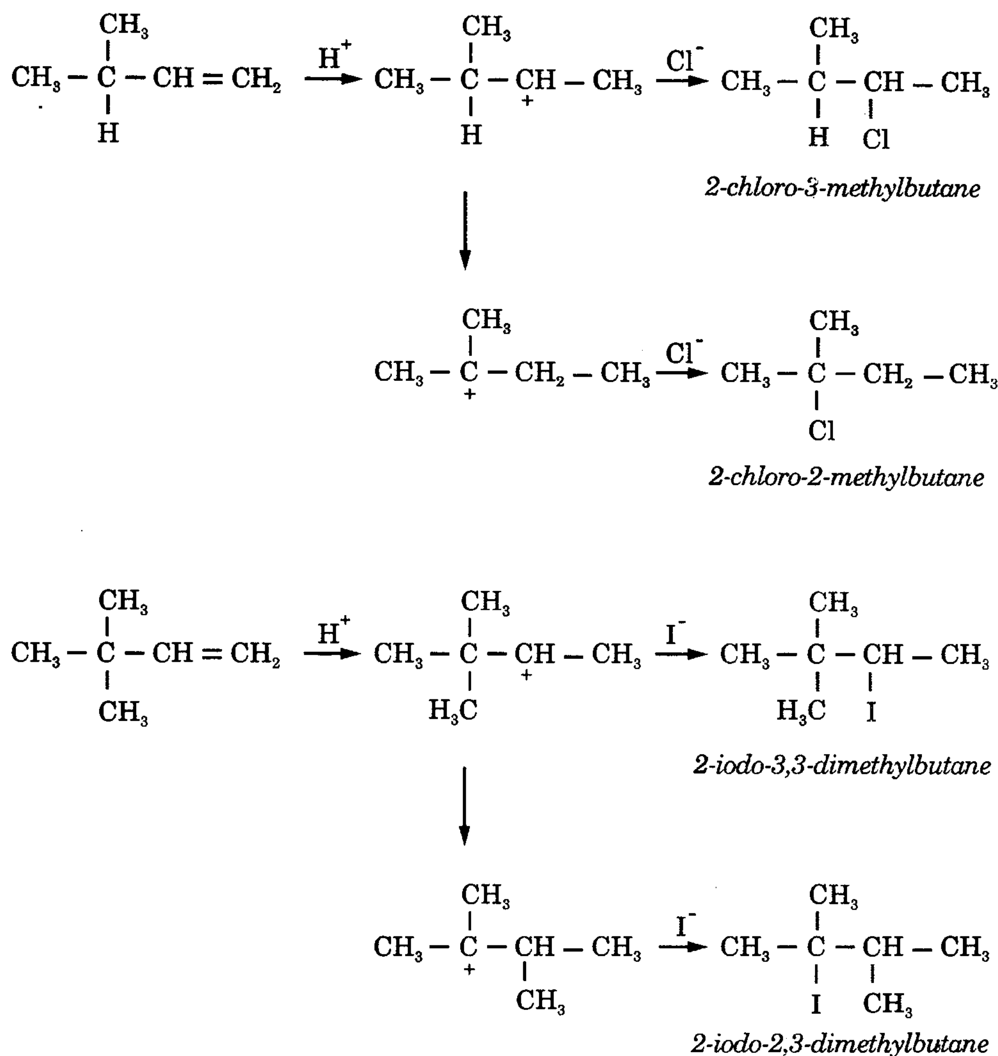

$$CH_2=CH-CF_3 \xrightarrow{HCl} CH_2Cl-CH_2-CF_3$$


$$CH_2=CH-N^{(+)}(CH_3)_3 \xrightarrow{HCl} CH_2Cl-CH_2-N^{(+)}(CH_3)_3$$


$$CH_2=CH-CN \xrightarrow{HCl} CH_2Cl-CH_2-CN$$

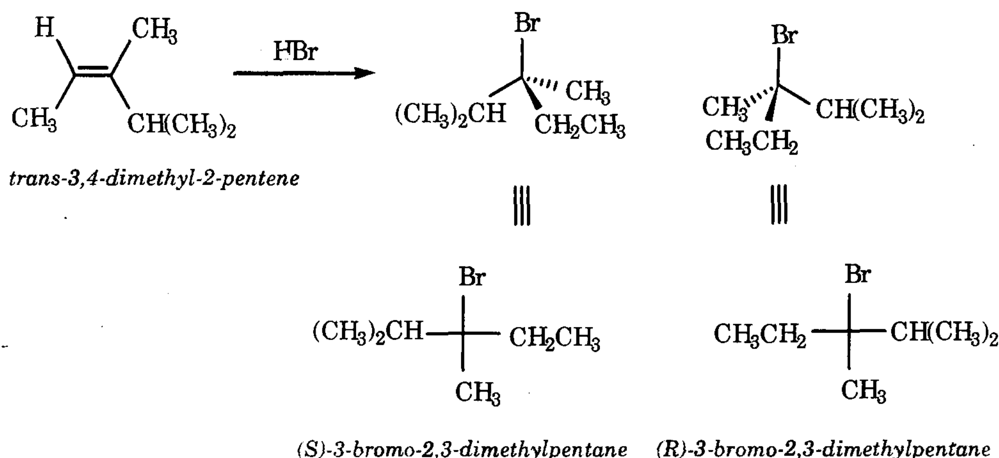

$$CH_2=CH-COOH \xrightarrow{HCl} CH_2Cl-CH_2-COOH$$

Như đã trình bày ở trên, độ bền của carbocation trung gian quyết định hướng của phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C. Trong một số trường hợp, có sự chuyển vị làm thay đổi cấu trúc của khung carbon theo hướng tạo thành carbocation trung gian bền hơn. Ví dụ xét phản ứng cộng hợp HCl vào 3-methyl-1-butene, sản phẩm thu được là một hỗn hợp gồm có 2-chloro-3-methylbutane và 2-chloro-2-methylbutane thay vì chỉ có 2-chloro-3-methylbutane. Tương tự như vậy, phản ứng cộng hợp HI vào 3,3-dimethyl-1-butene cũng cho hai sản phẩm là 2-iodo-3,3-dimethylbutane và 2-iodo-2,3-dimethylbutane. Nguyên nhân của điều này là do sự chuyển vị hoặc của một hydrogen (trường hợp 3-methyl-1-butene) hay của một nhóm methyl (trường hợp của 3,3-dimethyl-1-butene) để tạo thành carbocation bền hơn.



Một vấn đề cần quan tâm trong phản ứng cộng hợp hydrogen halide vào các hợp chất alkene là đặc điểm hóa lập thể của phản ứng. Phản ứng cộng hợp ái điện tử này đi qua giai đoạn hình thành carbocation trung gian do proton H^+ tấn công vào liên kết đôi C=C trong phân tử alkene. Carbocation trung gian có cấu trúc phẳng, do đó anion halide có khả năng tấn công vào hai phía. Đối với trường hợp phản ứng hình thành một nguyên tử carbon bất đối xứng trong phân tử, sẽ thu được sản phẩm là hỗn hợp *racemic* của một đôi đối quang. Ví dụ xét phản ứng cộng hợp hydrogen bromide vào *trans*-3,4-dimethyl-2-pentene, sản phẩm của phản ứng chứa một nguyên tử

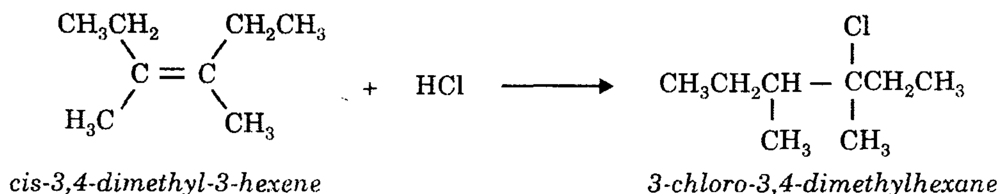
carbon bất đối xứng và ở dạng hỗn hợp *racemic* của hai đồng phân (*S*)-3-bromo-2,3-dimethylpentane và (*R*)-3-bromo-2,3-dimethylpentane.



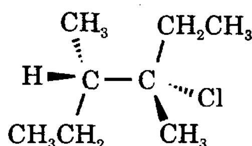
trans-3,4-dimethyl-2-pentene

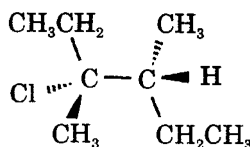
(S)-3-bromo-2,3-dimethylpentane *(R)-3-bromo-2,3-dimethylpentane*

Trong một số trường hợp, sự tấn công của hydrogen halide vào liên kết đôi C=C trong phân tử alkene có khả năng hình thành hai nguyên tử cabon bất đối xứng trong phân tử sản phẩm. Sẽ thu được sản phẩm phản ứng là hỗn hợp của bốn đồng phân quang học, trong đó gồm có hai đôi đối quang. Ví dụ xét phản ứng cộng hợp hydrogen chloride vào *cis*-3,4-dimethyl-3-hexene để hình thành sản phẩm là 3-chloro-3,4-dimethylhexane. Sản phẩm của phản ứng là hỗn hợp của bốn đồng phân quang học gồm hai đôi đối quang. Cần lưu ý nếu bắt đầu từ nguyên liệu là đồng phân *trans*-3,4-dimethyl-3-hexene thì phản ứng cũng hình thành bốn đồng phân quang học tương tự như trường hợp *cis*-3,4-dimethyl-3-hexene.



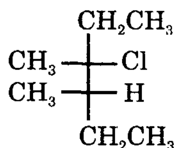
cis-3,4-dimethyl-3-hexene *3-chloro-3,4-dimethylhexane*

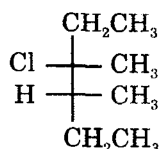


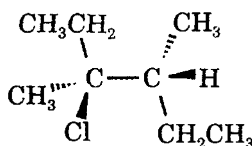


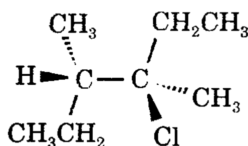






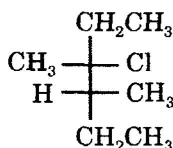


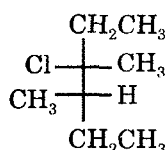








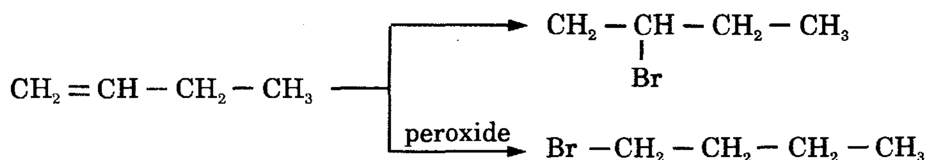




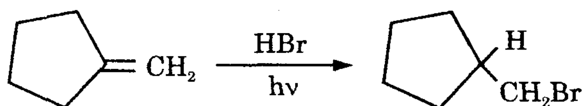
4- Hiệu ứng peroxide trong phản ứng cộng HBr

Thực nghiệm cho thấy phản ứng cộng hợp HCl và HI vào alkene luôn luôn tuân theo quy tắc cộng Markonikov. Tuy nhiên phản ứng cộng hợp HBr vào alkene không phải luôn luôn tuân theo quy tắc cộng Markonikov. Đến năm 1933, sau khi thực hiện hàng trăm thí nghiệm, hai nhà khoa học Morris S. Kharasch và Frank R. Mayo đã đưa ra kết luận rằng hướng của phản ứng cộng hợp HBr vào liên kết đôi C=C có thể tuân theo hoặc không tuân theo quy tắc Markonikov, tùy thuộc vào sự có mặt hay không của các peroxide trong hỗn hợp phản ứng. Ví dụ, phản ứng cộng hợp HBr vào 1-butene sẽ cho sản phẩm 2-bromobutane khi không có mặt các peroxide. Tuy nhiên, khi có mặt peroxide trong hỗn hợp phản ứng, ví dụ như acetyl peroxide $CH_3CO–O–O–CO–CH_3$, benzoylperoxide

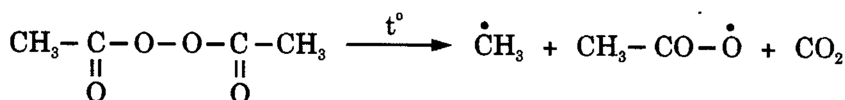
$C_6H_5CO-O-O-COC_6H_5$, phản ứng cộng hợp diễn ra theo hướng ngược với quy tắc Markonikov và cho sản phẩm chính là 1-bromobutane.

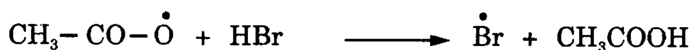


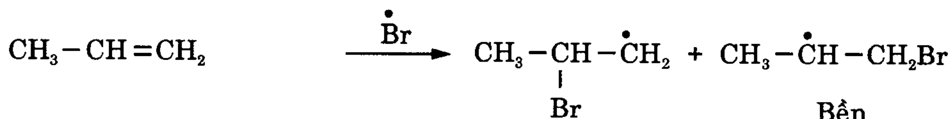
Trong một số trường hợp khác, khi thực hiện phản ứng cộng hợp HBr vào alkene trong ánh sáng tử ngoại, phản ứng vẫn cho sản phẩm cộng ngược với quy tắc Markonikov, bất kể có hay không có mặt peroxide trong hỗn hợp phản ứng. Ví dụ, phản ứng cộng hợp HBr vào methylenecyclopentane trong ánh sáng tử ngoại sẽ cho sản phẩm chính là (bromomethyl) cyclopentane, ngược với quy tắc Markonikov, với hiệu suất 60%.



Nguyên nhân của việc hình thành sản phẩm cộng hợp trái với quy tắc Markonikov là do phản ứng cộng hợp HBr trong điều kiện có mặt peroxide hay ánh sáng tử ngoại xảy ra theo cơ chế cộng hợp gốc tự do. Tương tự như các phản ứng cộng hợp gốc tự do khác, phản ứng cộng hợp HBr vào alkene xảy ra theo ba giai đoạn: khơi mào, phát triển mạch, và ngắt mạch. Ví dụ, xét phản ứng cộng hợp HBr vào propylene với sự có mặt của acetyl peroxide. Khi có mặt peroxide, các gốc tự do brom sẽ hình thành và tấn công vào propylene theo hướng tạo gốc tự do bền nhất. Thông thường, độ bền của các gốc tự do bậc ba > bậc hai > bậc một. Do đó, sản phẩm chính của phản ứng này là 1-bromopropane, trái với quy tắc Markonikov. Trong phản ứng cộng hợp ái điện tử HBr vào alkene, proton H^+ tấn công vào liên kết π trước. Ngược lại, trong phản ứng cộng hợp HBr vào alkene theo cơ chế gốc tự do, gốc tự do brom tấn công vào liên kết π trước. Đó là nguyên nhân của việc hình thành sản phẩm cộng hợp trái với quy tắc Markonikov.

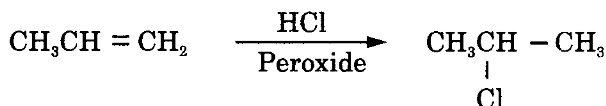


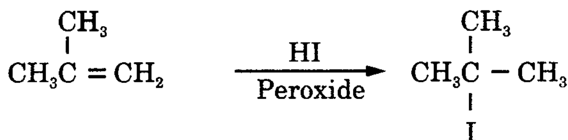






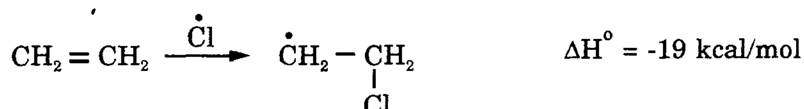
Thực nghiệm cho thấy hiệu ứng peroxide, hay còn gọi là hiệu ứng Kharasch, chỉ đặc biệt xảy ra trong phản ứng cộng hợp HBr vào các alkene. Sự có mặt hay không có mặt các peroxide trong hỗn hợp phản ứng đều không có ảnh hưởng gì đến hướng của phản ứng cộng hợp HCl hay HI vào alkene. Các phản ứng cộng hợp HCl hay HI vào alkene luôn luôn cho sản phẩm cộng hợp Markonikov.

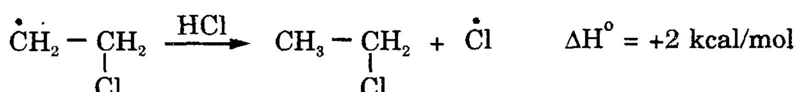


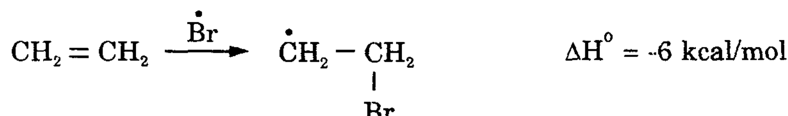


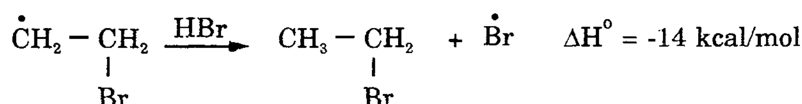
Sự khác biệt giữa phản ứng cộng HBr và phản ứng cộng HCl, HI vào alkene khi có mặt peroxide được giải thích dựa trên giá trị enthalpy ΔH° của các giai đoạn phát triển mạch. Ví dụ, xét giai đoạn phát triển mạch của các phản ứng cộng hợp HCl, HBr, HI vào ethylene với sự có mặt của peroxide. Giá trị enthalpy ΔH° của các phản ứng tương ứng được cho dưới đây, trong đó một giai đoạn của phản ứng cộng hợp HCl và HI có giá trị enthalpy $\Delta H^\circ > 0$. Trong các phản ứng gốc tự do, luôn luôn có sự cạnh tranh giữa phản ứng phát triển mạch và phản ứng ngắt mạch. Cần lưu ý là các phản ứng ngắt mạch luôn luôn có giá trị enthalpy $\Delta H^\circ < 0$ do chỉ có sự hình thành liên kết và không có sự phá vỡ liên kết. Chính vì vậy, chỉ khi tất cả

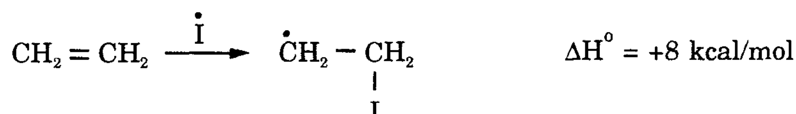
các giai đoạn phát triển mạch có giá trị enthalpy $\Delta H^o < 0$, phản ứng phát triển mạch mới có khả năng cạnh tranh được với phản ứng ngắt mạch. Do đó, chỉ trong phản ứng cộng HBr thì giai đoạn phát triển mạch mới có khả năng cạnh tranh được với giai đoạn ngắt mạch. Trong phản ứng cộng HCl và HI, phản ứng ngắt mạch chiếm ưu thế hơn. Kết quả là hiệu ứng peroxide không thể hiện trong phản ứng cộng HCl và HI vào các alkene.

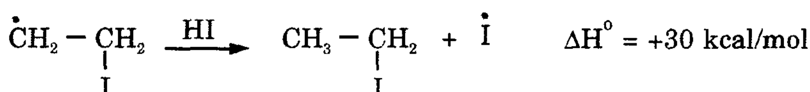




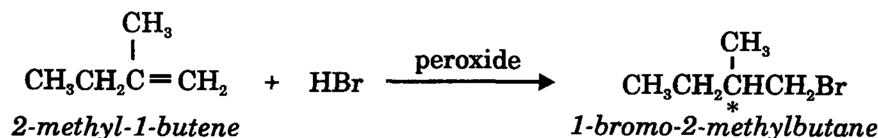


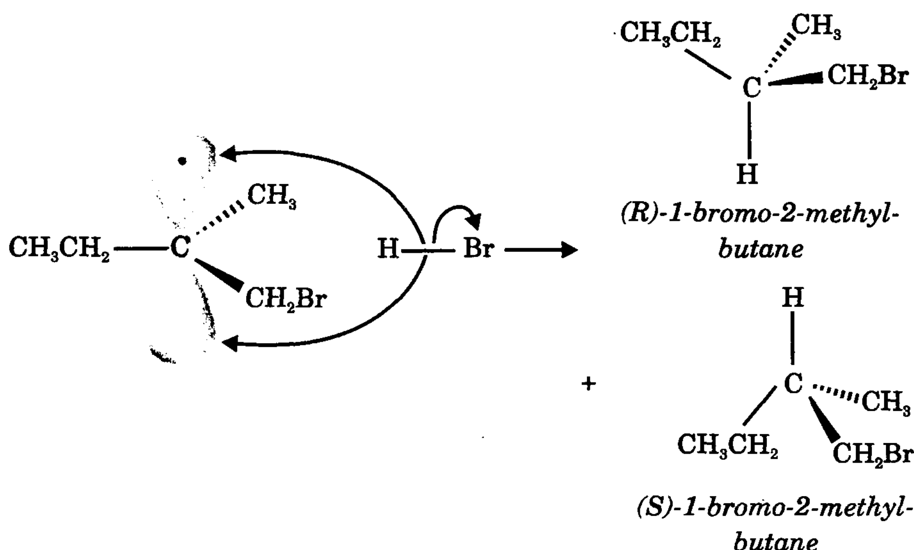




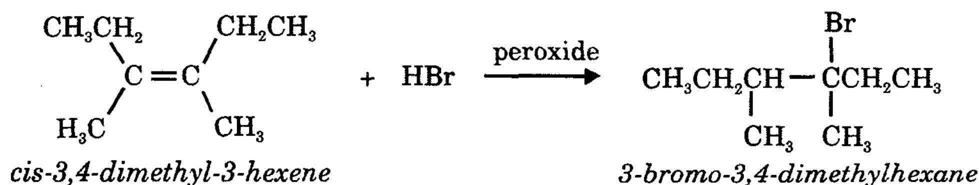


Về mặt hóa lập thể, nếu phản ứng cộng hợp HBr vào alkene trong điều kiện có mặt peroxide hình thành sản phẩm chứa một nguyên tử carbon bất đối xứng thì sản phẩm phản ứng là hỗn hợp *racemic* của một đôi đối quang. Ví dụ thực hiện phản ứng cộng hợp HBr vào 2-methyl-1-butene trong điều kiện có mặt peroxide để hình thành sản phẩm 1-bromo-2-methylbutane. Phản ứng đi qua giai đoạn hình thành sản phẩm trung gian là gốc tự do có cấu trúc phẳng, do đó phân tử HBr có khả năng tấn công vào gốc tự do từ hai phía với tốc độ tương tự nhau. Kết quả là thu được hỗn hợp *racemic* của hai đồng phân (*R*)-1-bromo-2-methylbutane và (*S*)-1-bromo-2-methylbutane.

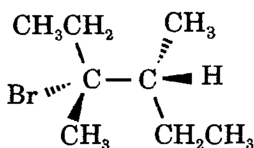


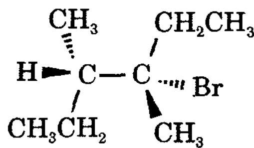


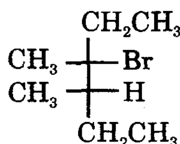
Trong một số trường hợp, phản ứng cộng hợp HBr vào alkene trong điều kiện có mặt peroxide hình thành sản phẩm chứa hai nguyên tử carbon bất đối xứng. Do sản phẩm trung gian của phản ứng là gốc tự do có cấu trúc phẳng, phản ứng có khả hình thành bốn đồng phân quang học gồm hai đôi đối quang. Ví dụ thực hiện phản ứng cộng hợp HBr vào *cis*-3,4-dimethyl-3-hexene trong điều kiện có mặt peroxide, sẽ thu được bốn đồng phân quang học của 3-bromo-3,4-dimethylhexane. Cần lưu ý tương tự như phản ứng cộng hợp ái điện tử của HCl hay HBr vào alkene để hình thành sản phẩm chứa hai nguyên tử carbon bất đối xứng, nếu bắt đầu từ nguyên liệu là đồng phân *trans*-3,4-dimethyl-3-hexene thì phản ứng cũng hình thành bốn đồng phân quang học tương tự như trường hợp cis-3,4-dimethyl-3-hexene.

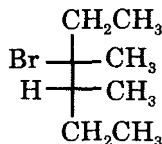


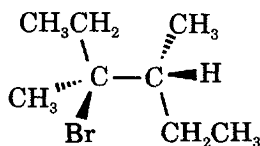
cis-3,4-dimethyl-3-hexene *3-bromo-3,4-dimethylhexane*

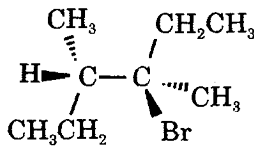


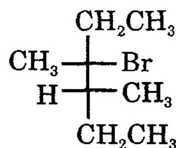


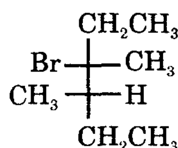








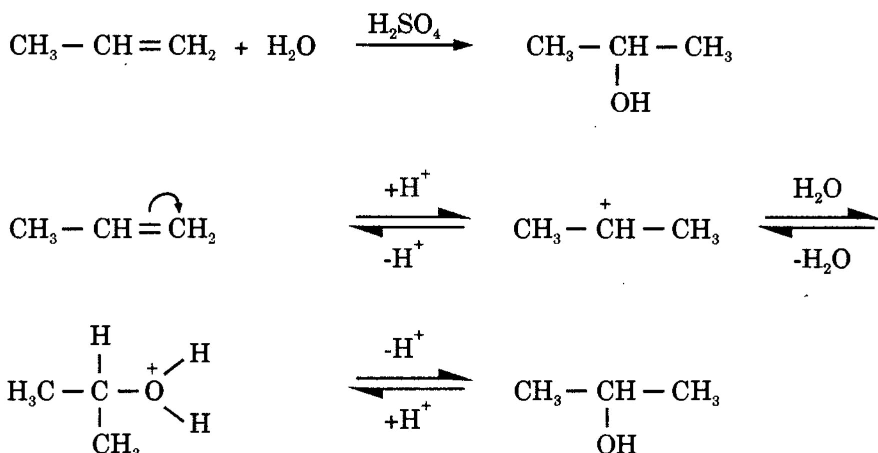




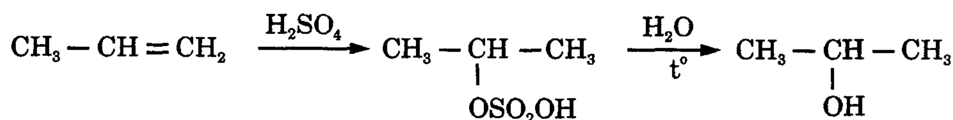
5- Phản ứng cộng hợp nước

Bình thường H_2O không tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử vào các alkene. Phản ứng chỉ xảy ra khi có mặt của các xúc tác là dung dịch acid trong H_2O, thường sử dụng nhất là dung dịch H_2SO_4 50% trong H_2O. Phản ứng xảy ra qua giai đoạn tạo cation trung gian do proton H^+ tấn công vào liên kết π của alkene. Tiếp theo đó là sự tấn công của tác nhân ái nhân H_2O vào cation này. Sau đó là sự giải

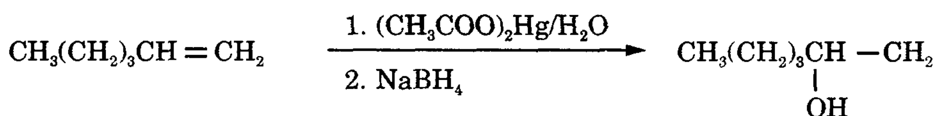
phóng proton H^+ để hình thành sản phẩm cộng là alcohol. Do sử dụng xúc tác là dung dịch loãng H_2SO_4 trong H_2O, tác nhân ái nhân tấn công vào cation trung gian không phải là anion HSO_4^-. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường, tạo thành sản phẩm alcohol theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Ví dụ, phản ứng cộng hợp H_2O vào propylene cho sản phẩm chính là isopropanol.

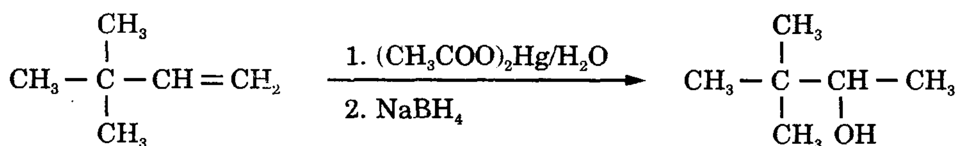


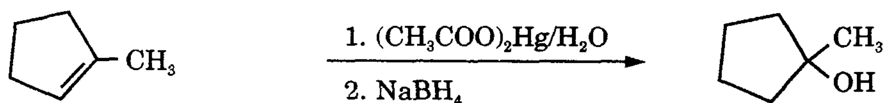
Có thể điều chế alcohol từ các alkene bằng cách sử dụng phản ứng với H_2SO_4 đậm đặc. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho alkene ở dạng khí hay dạng lỏng đi vào H_2SO_4 đậm đặc. Phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường, đi qua giai đoạn tạo cation trung gian do proton H^+ tấn công vào liên kết π của alkene. Tuy nhiên, khác với phản ứng cộng hợp nước sử dụng xúc tác là dung dịch loãng H_2SO_4 nói trên, tác nhân ái nhân tấn công vào cation trung gian ở đây là anion HSO_4^-, hình thành sản phẩm cộng là alkyl hydrogen sulfate. Phản ứng cộng hợp H_2SO_4 đậm đặc vào alkene cũng tuân theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Khi đun nóng các alkyl hydrogen sulfate với H_2O, chúng sẽ bị thủy phân tạo thành các alcohol tương ứng. Phương pháp này được sử dụng để sản xuất alcohol trong công nghiệp, ví dụ một lượng lớn isopropanol được sản xuất từ propylene theo phương pháp này. Tuy nhiên, cần lưu ý là các alkene có nhiều nhóm thế dạng RCH=CHR, $R_2C=CH_2$, $R_2C=CHR$ và $R_2C=CR_2$ cho hiệu suất alkyl hydrogen sulfate rất thấp và cho nhiều phản ứng phụ phức tạp.



Một phương pháp cộng hợp H_2O theo quy tắc cộng Markonikov khác được sử dụng trong phòng thí nghiệm với hiệu suất cao là sử dụng $(CH_3COO)_2Hg$ trong H_2O hay hỗn hợp THF (*tetrahydrofuran*)/H_2O. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường, trong đó tác nhân ái điện tử tấn công vào liên kết π là cation Hg^{2+}, tạo ra cation vòng trung gian mercurinium. Tiếp theo đó là sự tấn công của tác nhân ái nhân H_2O vào cation vòng trung gian tạo ra hợp chất cơ thủy ngân. Với sự có mặt của tác nhân khử $NaBH_4$, hợp chất cơ thủy ngân trung gian này sẽ được khử thành alcohol. Có thể xem đây là một phản ứng cộng hợp H_2O vào các alkene theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Phản ứng này không có sự chuyển vị thay đổi khung carbon của alkene ban đầu. Đó là điểm khác biệt quan trọng với các phản ứng cộng hợp ái điện tử khác, ở đó có khả năng xảy ra sự chuyển vị làm thay đổi khung carbon của alkene ban đầu.







6- Phản ứng hydrobo – oxy hóa tạo alcohol (hydroboranoxydation)

Các phản ứng cộng hợp nước vào alkene với xúc tác H_2SO_4 hay với tác nhân $(CH_3COO)_2Hg$ nói trên đều cho sản phẩm là alcohol theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Trong các trường hợp cần phải điều chế alcohol từ alkene tương ứng với phản ứng cộng hợp nước theo quy tắc trái với Markonikov, cần phải dùng phương pháp khác. Một trong các phương pháp thường được sử dụng đó là phản ứng hydrobo hóa – oxy

hóa alkene, do nhà hóa học Herbert C. Brown tìm ra vào năm 1959 và công trình này được trao giải Nobel hóa học năm 1979. Phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa bao gồm giai đoạn cộng diboran vào alkene, tiếp theo là giai đoạn oxy hóa sản phẩm trung gian bằng H_2O_2 trong kiềm để thu được sản phẩm là alcohol.

$$CH_3-CH=CH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O_2/NaOH]{1.\ B_2H_6} CH_3-CH_2-CH_2-OH$$

Diboran B_2H_6 tham gia phản ứng dưới dạng hoạt động của nó là boron hydride (*bohydrua*) BH_3. Trong dung môi THF, dung môi thông dụng trong phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa, BH_3 tồn tại ở dạng phức BF_3.THF bền. Boron hydride BH_3 có sáu điện tử ở lớp ngoài cùng, do đó có tính chất của một Lewis acid. BH_3 tấn công vào nguyên tử carbon của liên kết π có mật độ điện tử lớn hơn, tạo thành một cation trung gian. Tiếp theo đó là sự di chuyển anion H^- từ nguyên tử boron đến nguyên tử carbon mang điện tích dương của cation trung gian tạo thành sản phẩm alkylborane RBH_2. Alkylborane RBH_2 cũng là một Lewis acid, có thể tham gia phản ứng cộng hợp vào alkene, lần lượt tạo ra các sản phẩm dialkylborane R_2BH, trialkylborane R_3B. Các alkylborane bị oxy hóa bằng H_2O_2 trong môi trường kiềm tạo ra các alcohol tương ứng với phản ứng cộng hợp nước trái với quy tắc Markonikov.

$$CH_3-CH=CH_2 \xrightarrow[\text{(Lewis acid)}]{BH_3} CH_3-\overset{(+)}{CH_2}-CH_2-\overset{(-)}{B}H_3$$

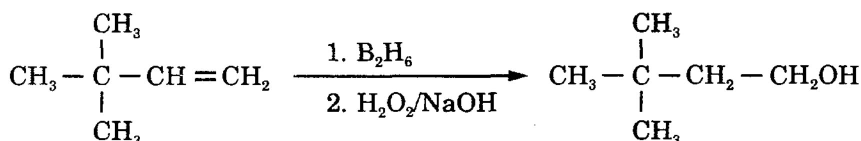
chuyển H^-

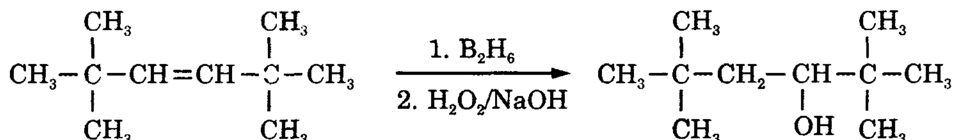
$$\longrightarrow CH_3-CH_2-CH_2-BH_2 \dashrightarrow [CH_3-CH_2-CH_2]_3B$$

$$\xrightarrow{H_2O_2} [CH_3-CH_2-CH_2-O]_3B \xrightarrow{OH^-} CH_3-CH_2-CH_2-OH$$

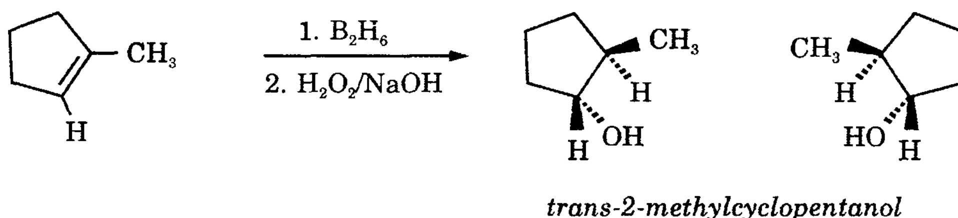
Một điểm khác biệt giữa phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa so với các phản ứng cộng hợp ái điện tử khác là không có sự chuyển vị làm thay đổi khung carbon của alkene ban đầu. Ví dụ, phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa của 3,3-dimethyl-1-butene với B_2H_6 kết hợp với giai đoạn oxy hóa bằng H_2O_2 trong kiềm chỉ cho một sản phẩm duy nhất là 3,3-dimethyl-1-butanol. Nếu thực hiện phản ứng cộng hợp nước với

xúc tác là dung dịch loãng H_2SO_4 thì 3,3-dimethyl-1-butene có khả năng cho sản phẩm chuyển vị làm thay đổi khung carbon. Tương tự như vậy, phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa của các alkene có nhiều mạch nhánh khác, ví dụ như 2,2,5,5-tetramethyl-3-hexane cũng chỉ cho một sản phẩm duy nhất là 2,3,5,5-tetramethyl-3-hexanol. Quá trình thực hiện phản ứng đơn giản, có khả năng điều chế các alcohol mà các phương pháp khác không thể thực hiện được, đó là điểm thuận lợi của phương pháp này.





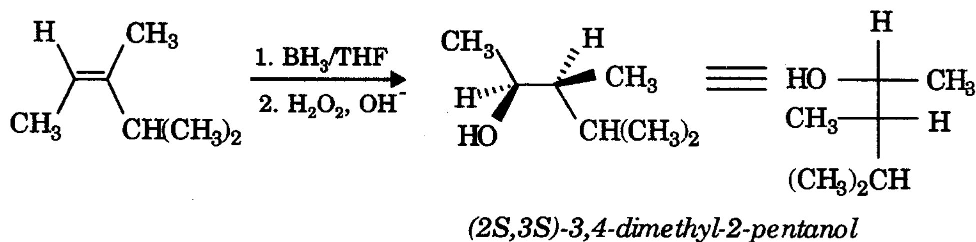
Một điểm cần lưu ý là trong phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa, H và OH được cộng hợp vào cùng một phía so với mặt phẳng của liên kết đôi C=C. Nghĩa là có thể xem phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa tương ứng với phản ứng cộng hợp nước theo kiểu cộng hợp *cis*-. Ví dụ 1-methylcyclopentene tham gia phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa sẽ cho sản phẩm là một đôi đối quang của *trans*-2-methylcyclopentanol với hiệu suất khoảng 86%. Như vậy, phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa có tính lập thể rõ ràng.



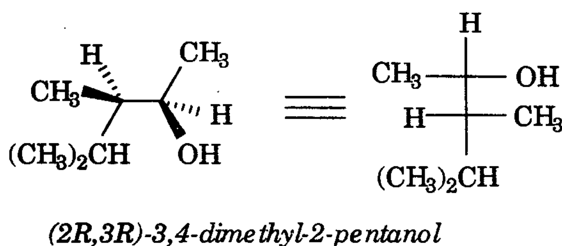
trans-2-methylcyclopentanol

Một ví dụ khác, khi thực hiện phản ứng giữa *trans*-3,4-dimethyl-2-pentene với BH_3 và tiếp sau đó là giai đoạn oxy hóa sản phẩm trung gian bằng dung dịch H_2O_2 trong môi trường kiềm, sẽ hình thành là hai đồng phân quang học của một đôi đối quang. Sản phẩm của phản

ứng này tương đương với quá trình cộng hợp nước trái với quy tắc Markonikov, có hai nguyên tử carbon bất đối xứng được hình thành. Thực nghiệm thu được các đồng phân (*2S,3S*)-3,4-dimethyl-2-pentanol và (*2R,3R*)-3,4-dimethyl-2-pentanol từ phản ứng này.



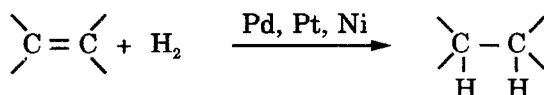
(2S,3S)-3,4-dimethyl-2-pentanol



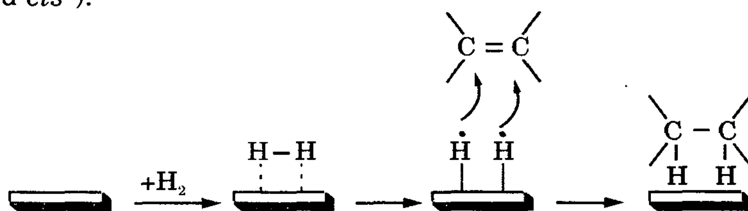
(2R,3R)-3,4-dimethyl-2-pentanol

5.5.2 Phản ứng hydro hóa

Các alkene có khả năng tác dụng với hydrogen khi có mặt xúc tác thích hợp để tạo thành các alkane tương ứng. Các xúc tác truyền thống được sử dụng cho quá trình hydro hóa alkene là các kim loại chuyển tiếp ở dạng hạt có kích thước rất nhỏ (hạt mịn), thường gặp nhất là platinum, palladium, hoặc nickel. Các hạt mịn palladium thường được mang lên than hoạt tính (Pd/C) để làm tăng diện tích bề mặt riêng của xúc tác. Xúc tác platinum cũng có thể được mang lên than hoạt tính (Pt/C) để tăng diện tích bề mặt riêng,.tuy nhiên platinum thường được sử dụng dưới dạng PtO_2, hay còn gọi là xúc tác Adams (do nhà hóa học Roger Adams tìm ra). Phản ứng này thường được gọi là phản ứng hydro hóa xúc tác, là một phản ứng xúc tác dị thể, xảy ra trên bề mặt của các xúc tác rắn. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng một cách dễ dàng bằng quá trình lọc, xúc tác được thu hồi và tái sử dụng cho quá trình.



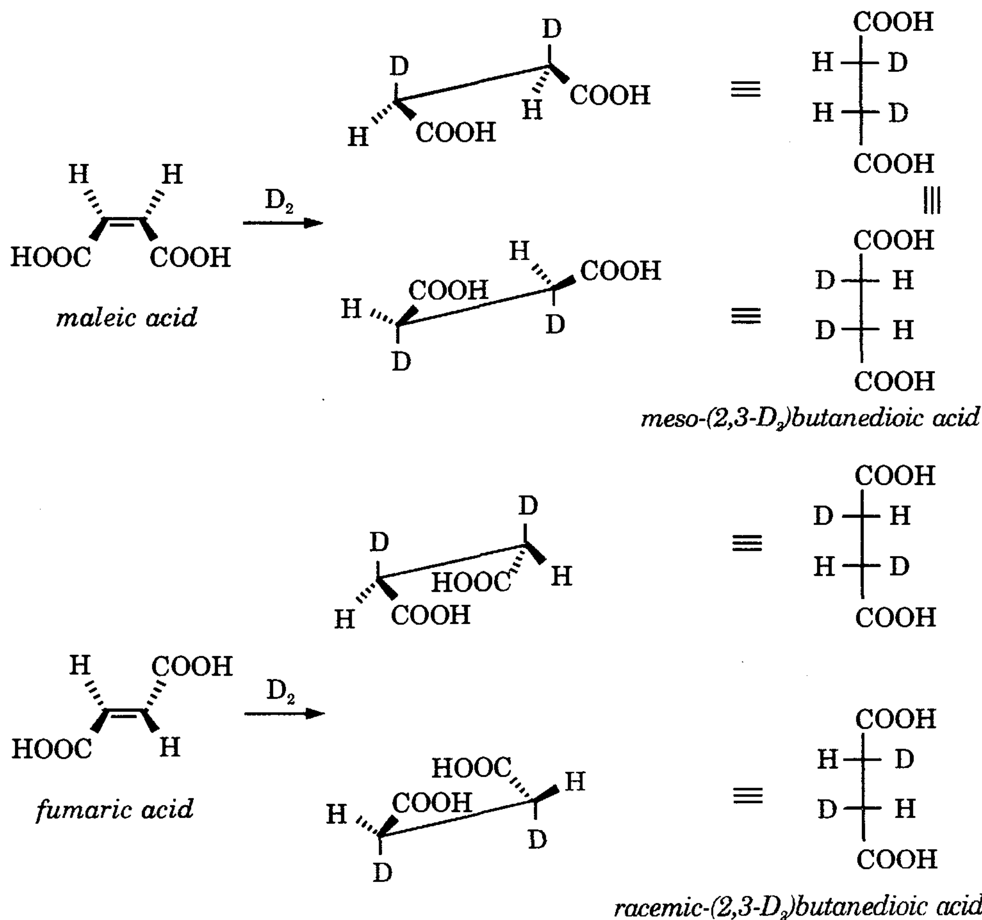
Cơ chế chi tiết của phản ứng hydro hóa bằng xúc tác dị thể của các alkene vẫn chưa được biết một cách hoàn chỉnh. Tuy nhiên, người ta cho rằng cơ chế phản ứng có thể được mô tả như sau: đầu tiên các phân tử hydrogen được hấp thụ lên bề mặt của kim loại xúc tác, sau đó hình thành liên kết giữa nguyên tử hydrogen và bề mặt kim loại. Các alkene cũng có khả năng hấp thụ lên bề mặt kim loại xúc tác, nhờ vào tương tác giữa orbital p của liên kết π và các orbital còn trống của các nguyên tử kim loại xúc tác. Tiếp theo đó, các nguyên tử hydrogen ở trạng thái hoạt hóa sẽ cộng hợp vào liên kết đôi C=C tạo thành sản phẩm alkane tương ứng, tách ra khỏi bề mặt kim loại xúc tác. Xúc tác được giải phóng ra sẽ tiếp tục tham gia vào các phản ứng tiếp tục. Như vậy, trong phản ứng hydro hóa xúc tác, hai nguyên tử hydrogen sẽ tấn công vào cùng một phía của liên kết đôi C=C (cộng hợp kiểu *cis*-).



Phản ứng hydro hóa bằng các xúc tác dị thể nói trên có nhược điểm là đôi khi có kèm theo quá trình đồng phân hóa hoặc cắt mạch alkene. Ngày nay, người ta có thể sử dụng các loại xúc tác khác để hạn chế quá trình chuyển vị hay cắt mạch alkene, thường là các xúc tác phức của các kim loại chuyển tiếp như rhodium hay iridium. Một xúc tác được sử dụng nhiều nhất là xúc tác Wilkinson, ở dạng phức của rhodium với triphenylphosphine, có công thức là $RhCl(PPh_3)_2$ (trong đó Ph là gốc phenyl C_6H_5). Xúc tác này tan trong dung dịch phản ứng, phản ứng do đó phản ứng xảy ra đồng thể. Các xúc tác đồng thể mặc dù có hoạt tính và độ chọn lọc cao, nhưng việc tách xúc tác cũng như thu hồi và tái sử dụng xúc tác thường gặp nhiều khó khăn. Do dó, các xúc tác phức này thường được mang lên các chất mang rắn như polymer hay silica, trong đó có liên kết hóa học thật sự giữa xúc tác và chất mang. Quá trình cố định xúc tác như vậy sẽ giúp cho việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác được dễ dàng hơn.

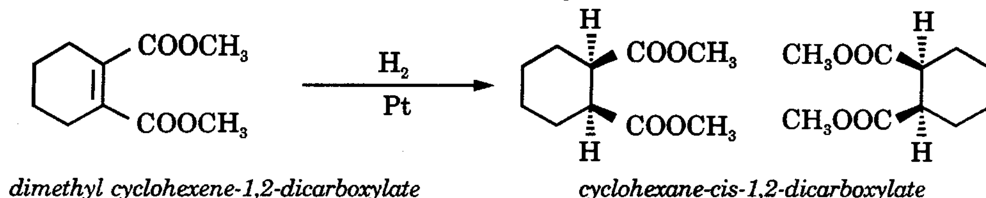
Như đã nói ở trên, các phản ứng hydro hóa xúc tác xảy ra theo hướng cộng hợp *cis*-, tức là hai nguyên tử hydrogen tấn công vào cùng phía so với liên kết đôi C=C. Phản ứng có tính chất lập

thể rõ ràng. Ví dụ, xét phản ứng hydro hóa vào butendioic acid, trong đó hydrogen sử dụng là đồng vị deuterium D_2. Butendioic acid tồn tại ở hai dạng: *cis-* butendioic acid (*maleic acid*) và *trans-* butendioic acid *(fumaric acid).* Khi phản ứng hydro hóa xúc tác bằng D_2 xảy ra, hai nguyên tử carbon bất đối xứng được hình thành trong sản phẩm (2,3-D_2)butanedioic acid. Nếu bắt đầu bằng maleic acid, sản phẩm duy nhất thu được là đồng phân *meso*-(2,3-D_2)butanedioic acid. Nếu bắt đầu bằng fumaric acid, sẽ thu được hỗn hợp racemic của đôi đối quang (2*R*, 3*R*)-(2,3-D_2)butanedioic acid và (2*S*, 3*S*)-(2,3-D_2)butanedioic acid.



Tương tự như vậy, do hai nguyên tử hydrogen tấn công vào cùng phía so với liên kết đôi C=C, khi thực hiện phản ứng hydro hóa dimethyl cyclohexene-1,2-dicarboxylate trên xúc tác platinum, chỉ thu được sản phẩm là đôi đối quang của cyclohexane-*cis*-1,2-dicarboxylate

với hiệu suất 100% và không có sản phẩm cyclohexane-*trans*-1,2-dicarboxylate hình thành trong phản ứng.



dimethyl cyclohexene-1,2-dicarboxylate *cyclohexane-cis-1,2-dicarboxylate*

Phản ứng hydro hóa xúc tác bao gồm quá trình bẻ gãy một liên kết π (cần năng lượng khoảng 60 *kcal/mol*), bẻ gãy một liên kết H–H (cần năng lượng khoảng 104 *kcal/mol*), và tạo thành hai liên kết σ C–H (năng lượng khoảng 97 *kcal/mol*). Như vậy, khi một liên kết π tham gia phản ứng hydro hóa, sẽ sinh ra một lượng nhiệt là 30 *kcal/mol*, nghĩa là ΔH của phản ứng hydro hóa một liên kết π là –30 *kcal/mol*. Nhiệt hydro hóa thể hiện độ bền tương đối của các alkene. Nhiệt hydro hóa càng thấp, alkene tương ứng càng bền. Bảng 5.3 sau đây cho thấy đồng phân *trans-* sẽ bền hơn đồng phân *cis-* tương ứng, alkene càng mang nhiều nhóm thế thì càng bền hơn. Một cách tổng quát, độ bền của các alkene tăng dần theo trật tự:



$$CH_2{=}CH_2 < RCH{=}CH_2 < RCH{=}CHR < R_2C{=}CHR < R_2C{=}CR_2.$$

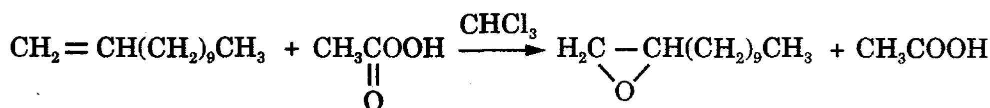
Bảng 5.3 *Nhiệt hydro hóa của một số alkene thường gặp*

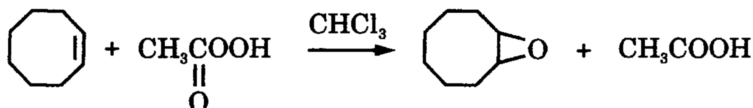
Alkene	**Cấu tạo**	**Nhiệt hydro hóa** (kcal/mol)
Ethylene	$CH_2{=}CH_2$	32,6
Propene	$CH_2{=}CHCH_3$	29,9
1-Butene	$CH_2{=}CHCH_2CH_3$	30,1
1-Hexene	$CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_3$	30,2
cis-2-Butene	H_3C CH_3 / C=C / H H	28,4
cis-2-Pentene	H_3C CH_2CH_3 / C=C / H H	28,1
trans-2-Butene	H_3C H / C=C / H CH_3	27,4
trans-2-Pentene	H_3C H / C=C / H CH_2CH_3	27,2
2-Methyl-2-pentene	$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_3$	26,7
2,3-Dimethyl-2-butene	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	26,4

5.5.3 Phản ứng oxy hóa

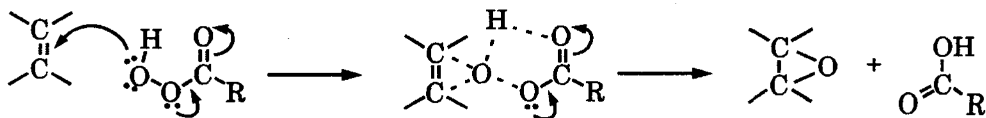
1- Oxy hóa bằng tác nhân peracid

Các peracid (*peroxy acid*) như peracetic acid (*peroxyacetic acid*) CH_3CO_2OH hay perbenzoic acid (*peroxybenzoic acid*) $C_6H_5CO_2OH$, performic acid (*peroxyformic acid*) HCO_2OH... có khả năng tham gia phản ứng oxy hóa với các alkene. Khi thực hiện phản ứng oxy hóa với các peracid trong các dung môi không có proton như chloroform hay ether, sẽ tạo thành hợp chất vòng ba cạnh chứa nguyên tử oxygen gọi là epoxy. Quá trình này được gọi là quá trình epoxy hóa. Cần lưu ý là sản phẩm epoxy của phản ứng này chỉ bền khi trong dung dịch không có mặt các tác nhân ái nhân khác.



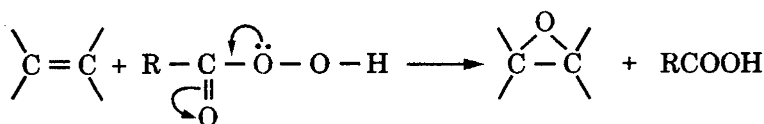


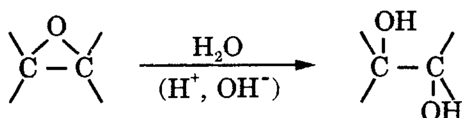
Các peracid tác dụng lên alkene theo cơ chế được mô tả như sau, trong đó có sự hình thành liên kết giữa nguyên tử oxygen trong nhóm –OH của peracid với alkene (nguyên tử oxygen xa nhóm carbonyl nhất) để tạo thành vòng epoxy ba cạnh. Đồng thời, có sự hình thành liên kết giữa nguyên tử hydrogen của nhóm –OH trong peracid và nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl, từ đó giải phóng ra phân tử carboxylic acid. Cần lưu ý là nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl của sản phẩm carboxylic acid khác với nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl của nguyên liệu peracid.



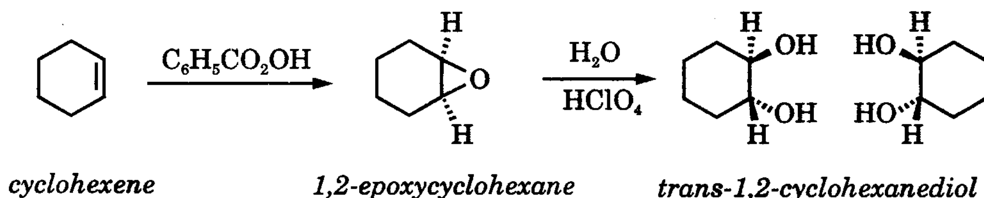
Hợp chất epoxy được sinh ra trong phản ứng sẽ tham gia phản ứng thủy phân với H_2O, phản ứng xảy ra nhanh khi có mặt của xúc tác acid hay base, hình thành sản phẩm diol. Do án ngữ không gian của vòng epoxy, tác nhân ái nhân phải tấn công vào vòng epoxy về phía

ngược lại, do đó sản phẩm tạo thành là *trans*-diol. Một cách tổng quát, có thể tóm tắt phản ứng oxy hóa alkene bằng peracid trong dung môi H_2O, sau đó thủy phân trong môi trường acid hay môi trường kiềm tạo thành sản phẩm *trans*-diol như sau:

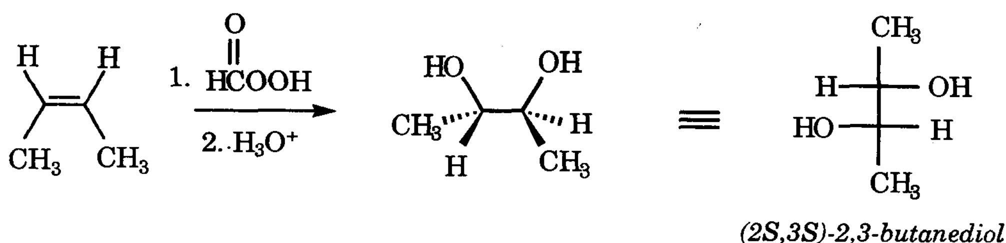




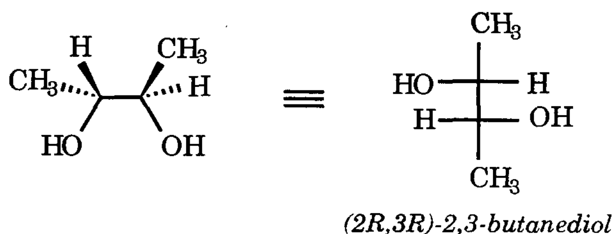
Ví dụ phản ứng oxy hóa cyclohexene bằng perbenzoic acid sẽ thu được 1,2-epoxycyclohexane. Thủy phân 1,2-epoxycyclohexane trong môi trường acid sẽ thu được sản phẩm là đôi đối quang của *trans*-1,2-cyclohexanediol, trong đó hai nhóm hydroxyl sẽ được bố trí về hai phía của mặt phẳng phân tử.



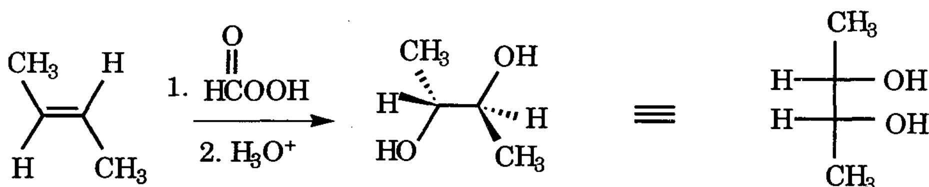
Trong một ví dụ khác, thực hiện phản ứng giữa *cis*-2-butene với HCOOOH và sau đó thủy phân trong môi trường acid. Sản phẩm sau cùng từ phản ứng này sẽ là hỗn hợp *racemic* của *(2R,3R)*- và *(2S,3S)*-2,3-butanediol. Trong trường hợp nguyên liệu ban đầu là đồng phân *trans*-2-butene, phản ứng tương tự sẽ hình thành một sản phẩm duy nhất là đồng phân *meso*-2,3-butanediol.

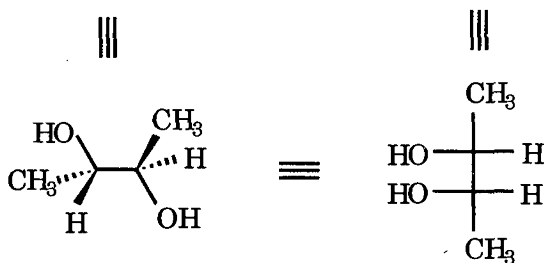


(2S,3S)-2,3-butanediol



(2R,3R)-2,3-butanediol

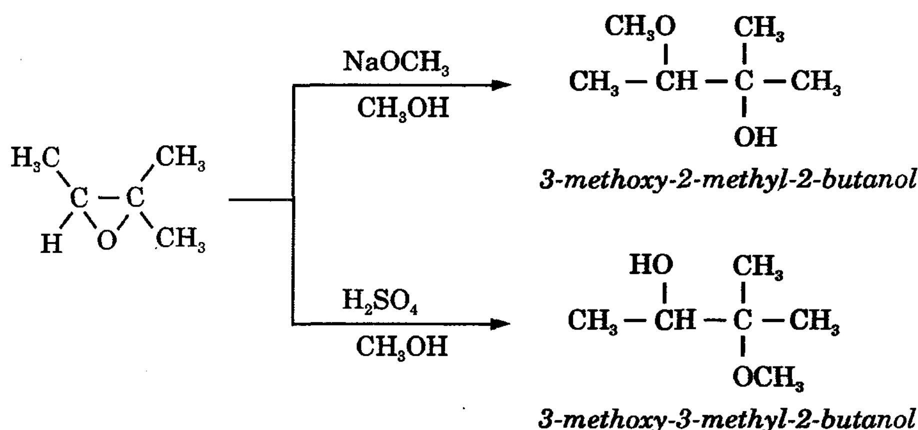




meso-2,3-butanediol

Ngoài phản ứng thủy phân, các hợp chất epoxy còn tham gia phản ứng mở vòng dễ dàng với các tác nhân ái nhân khác do vòng epoxy không bền. Phản ứng cũng có thể được xúc tác bằng acid hay có thể xảy ra trong môi trường kiềm. Trong vòng epoxy đối xứng như trường hợp ethylene oxide, khả năng phản ứng của hai nguyên tử carbon trong vòng epoxy là như nhau. Trong trường hợp vòng epoxy bất đối xứng, hai nguyên tử carbon của vòng epoxy không tương đương

nhau, sản phẩm tạo thành sẽ tùy thuộc vào điều kiện thực hiện phản ứng. Khi phản ứng được thực hiện trong môi trường kiềm, tác nhân ái nhân sẽ tấn công vào nguyên tử carbon ít mang nhóm thế nhất (ít bị cản trở về mặt không gian nhất). Khi phản ứng thực hiện trong acid, sau khi proton H^+ tấn công vào nguyên tử oxygen của vòng epoxy, tác nhân ái nhân sẽ tấn công vào phía nguyên tử carbon mang nhiều nhóm thế nhất. Ví dụ, phản ứng mở vòng epoxy của 2,2,3-trimethyloxirane sau đây sẽ cho sản phẩm 3-methoxy-2-methyl-2-butanol trong môi trường kiềm và cho sản phẩm 3-methoxy-3-methyl-2-butanol trong môi trường acid.

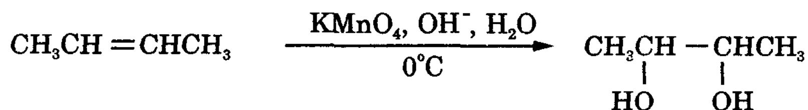


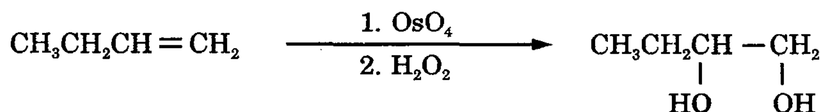
3-methoxy-2-methyl-2-butanol

3-methoxy-3-methyl-2-butanol

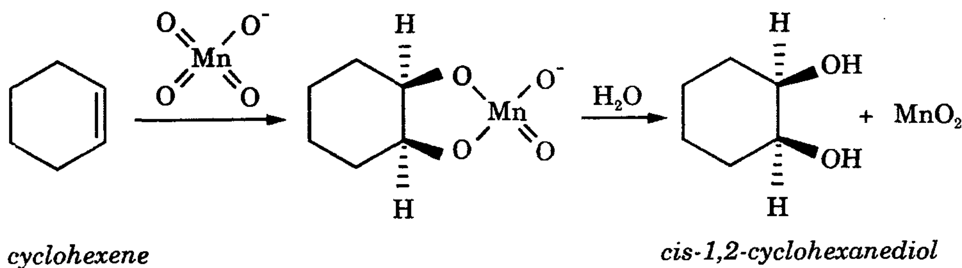
2- Oxy hóa bằng tác nhân $KMnO_4$ loãng hoặc OsO_4 ở nhiệt độ thấp

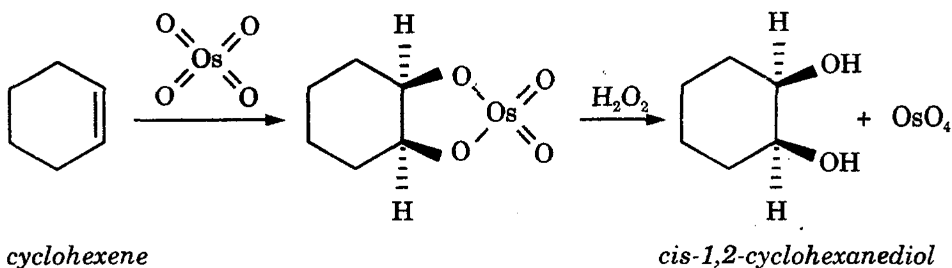
Các alkene có thể được chuyển hóa thành các hợp chất diol dưới tác dụng của các tác nhân như dung dịch $KMnO_4$ loãng ở nhiệt độ thấp, hoặc bằng tác nhân OsO_4 (*osmium tetroxide*) kết hợp với H_2O_2. Để hạn chế phản ứng oxy hóa các sản phẩm diol dẫn đến sự cắt mạch carbon, cần phải thực hiện phản ứng ở nhiệt độ phòng hoặc thấp hơn, và phải sử dụng dung dịch $KMnO_4$ loãng trong kiềm. Phản ứng oxy hóa alkene bằng dung dịch loãng $KMnO_4$ ở nhiệt độ thấp vẫn xảy ra trong môi trường trung tính, mặc dù tốc độ phản ứng chậm hơn. Sản phẩm diol thu được còn được gọi là glycol.



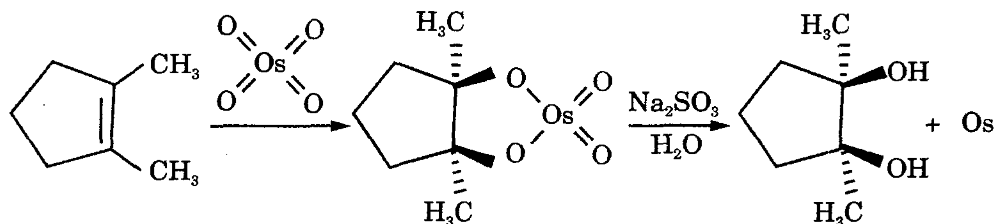


Tương tự như phản ứng oxy hóa bằng peracid kết hợp thủy phân trong kiềm hay acid tạo thành sản phẩm diol, phản ứng oxy hóa bằng tác nhân $KMnO_4$ loãng hoặc OsO_4 ở nhiệt độ thấp cũng có tính lập thể rõ ràng. Cả hai tác nhân $KMnO_4$ loãng hoặc OsO_4 đều có tính oxy hóa, Mn có số oxy hóa +7 và Os có số oxy hóa +8, đều có khả năng nhận thêm điện tử. Các tác nhân này tấn công vào liên kết π của alkene tạp thành các sản phẩm trung gian dạng ester vòng. Các sản phẩm trung gian này khi bị thủy phân sẽ cho các sản phẩm diol tương ứng. Do hai nguyên tử oxygen tấn công vào cùng phía so với liên kết đôi C=C, sản phẩm diol tạo thành có hai nhóm –OH phân bố cùng phía, nghĩa là thu được sản phẩm *cis*-diol. Khi sử dụng tác nhân oxy hóa là OsO_4 và peroxide, OsO_4 được tái sinh trong quá trình phản ứng, do đó chỉ cần sử dụng một lượng nhỏ OsO_4 cho quá trình oxy hóa này. Ngược lại, khi sử dụng tác nhân $KMnO_4$ loãng, $KMnO_4$ không được tái sinh trong quá trình phản ứng.



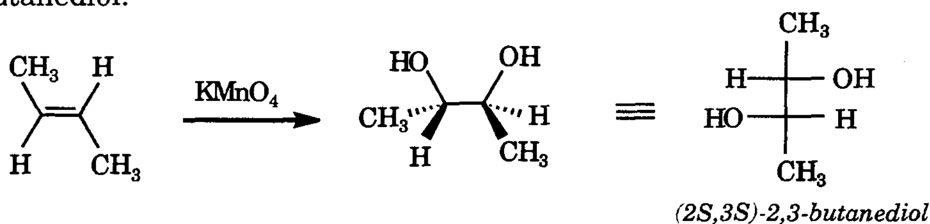


Phản ứng oxy hóa bằng OsO_4 có thể tiến hành kết hợp với một tác nhân khử nhẹ như các dung dịch $NaHSO_3$ hay Na_2SO_3. Phản ứng cũng đi qua giai đoạn tạo ester vòng trung gian. Ester vòng trung gian không bền với cả tác nhân oxy hóa lẫn tác nhân khử, sẽ chuyển hóa thành sản phẩm *cis*-diol. Tuy nhiên, nếu thực hiện phản ứng với tác nhân khử thì OsO_4 sẽ không được tái sinh trong quá trình phản ứng, trái lại phản ứng sẽ sinh ra osimium.

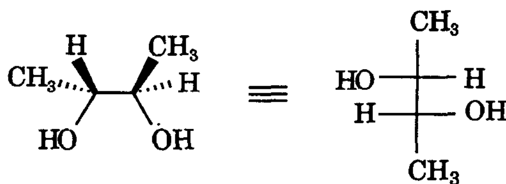


1,2-dimethylcyclopentene *cis-1,2-dimethyl-1,2-cyclopentanediol*

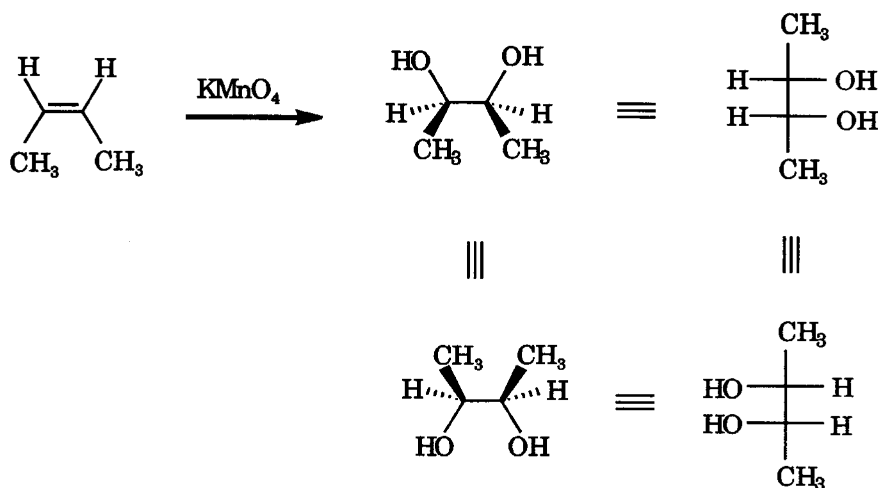
Do hai nhóm –OH trong sản phẩm diol của phản ứng phân bố cùng phía so với liên kết đôi C=C trong alkene ban đầu, sản phẩm lập thể của phản ứng trong trường hợp sử dụng tác nhân $KMnO_4$ loãng ở nhiệt độ thấp sẽ ngược với trường hợp sử dụng tác nhân phản ứng là các peracid. Trong đó, đồng phân *trans*-2-butene khi tham gia phản ứng sẽ hình thành hỗn hợp *racemic* của (*2R,3R*)- và (*2S,3S*)-2,3-butanediol. Nếu nguyên liệu ban đầu là đồng phân *cis*-2-butene, phản ứng sẽ hình thành một sản phẩm duy nhất là đồng phân *meso*-2,3-butanediol.



(2S,3S)-2,3-butanediol



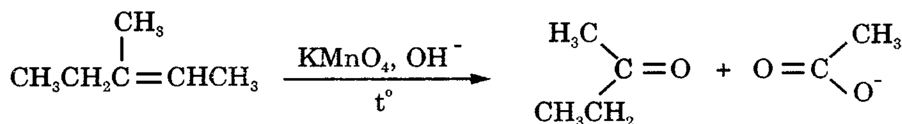
(2R,3R)-2,3-butanediol

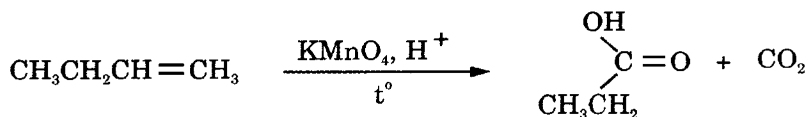


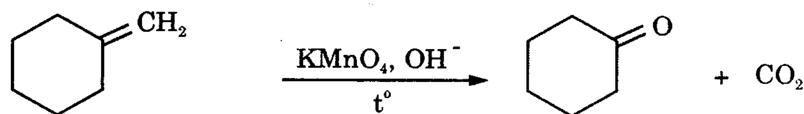
meso-2,3-butanediol

3- Oxy hóa bằng tác nhân $KMnO_4$ đậm đặc ở nhiệt độ cao

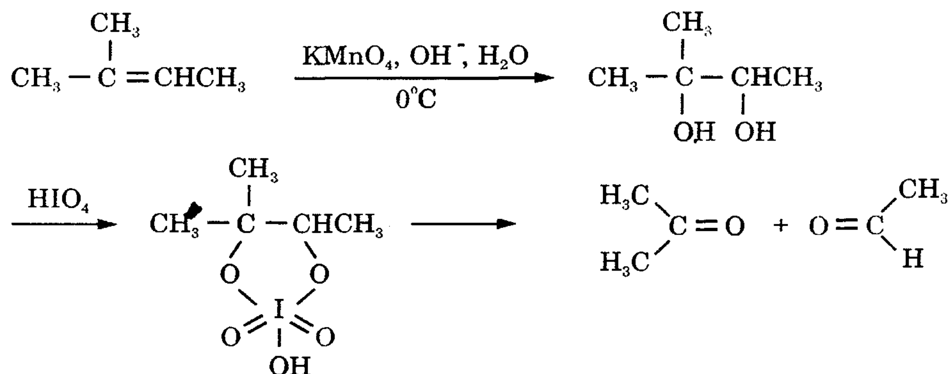
Khi thực hiện phản ứng oxy hóa alkene bằng $KMnO_4$ đậm đặc trong môi trường kiềm hoặc acid ở nhiệt độ cao, phản ứng oxy hóa alkene xảy ra kèm theo quá trình cắt mạch carbon. Sản phẩm của quá trình này không phải là các hợp chất diol mà là các carboxylic acid hoặc ketone do quá trình oxy hóa cắt mạch tạo thành. Nếu phản ứng được thực hiện trong môi trường kiềm, sản phẩm acid thu được sẽ ở dạng muối carboxylate $RCOO^-$. Nếu phản ứng được thực hiện trong môi trường acid, sản phẩm acid thu được sẽ ở dạng RCOOH. Các alkene đầu mạch sẽ cho sản phẩm oxy hóa là CO_2, thường không tách được sản phẩm trung gian HCOOH trong trường hợp này.





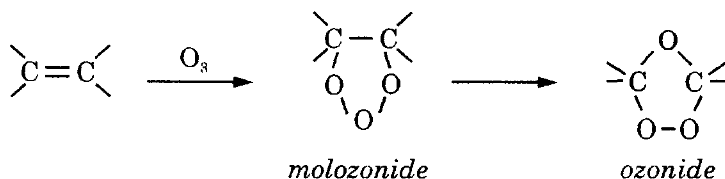


Có thể điều chế các sản phẩm oxy hóa cắt mạch carbon từ alkene theo hai giai đoạn: oxy hóa alkene bằng dung dịch $KMnO_4$ loãng ở nhiệt độ thấp, hoặc bằng tác nhân OsO_4 tạo thành các diol, sau đó là giai đoạn oxy hóa cắt mạch các diol bằng periodic acid (HIO_4). Tuy nhiên, khác với phản ứng oxy hóa cắt mạch carbon bằng $KMnO_4$ ở nhiệt độ cao, sản phẩm thu được trong trường hợp này là aldehyde hoặc ketone chứ không phải carboxylic acid. Do iod trong periodic acid có số oxy hóa cao (+7) nên có thể nhận thêm điện tử, tạo hợp chất vòng trung gian. Hợp chất vòng trung gian sau đó phân hủy thành các hợp chất carbonyl tương ứng. Nếu nguyên tử carbon mang nhóm –OH liên kết với hai gốc alkyl, sản phẩm là ketone, nếu nguyên tử carbon chỉ liên kết với một gốc alkyl, sản phẩm là aldehyde.

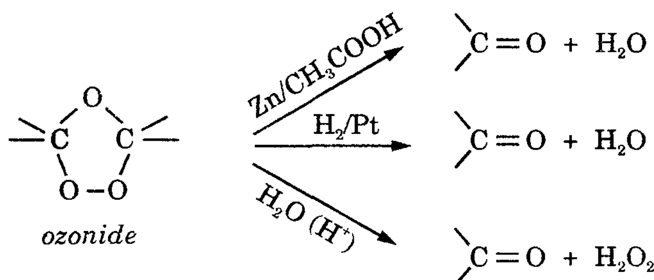


4- Oxy hóa bằng ozone

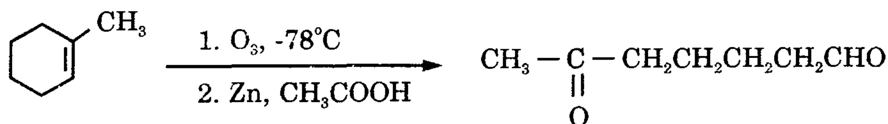
Khi cho dòng khí ozone đi qua dung dịch alkene trong dung môi trơ như CCl_4 ở nhiệt độ thấp (–78°C), ozone sẽ tấn công vào liên kết π của alkene, hình thành một sản phẩm vòng trung gian là molozonide (tên molozonide có nghĩa là một mol ozone kết hợp với một liên kết đôi C=C). Molozonide không bền vì trong phân tử có chứa hai liên kết O–O, nhanh chóng chuyển thành một hợp chất vòng bền hơn là ozonide, trong phân tử chỉ còn một liên kết O–O. Làm bốc hơi dung môi, sẽ thu được ozonide. Tuy nhiên, ozonide thường không bền, dễ nổ, nên thường không được tách ra ở dạng tự do.

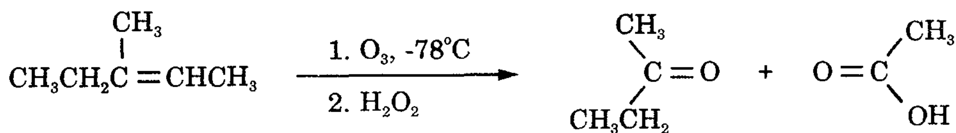


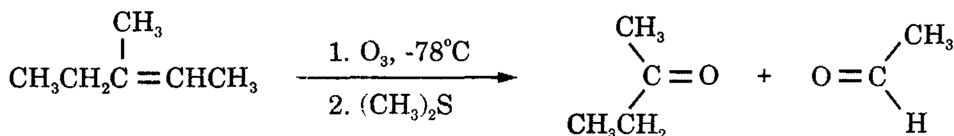
Trong dung dịch, ozonide thường bị thủy phân nhanh chóng tạo thành các hợp chất có chứa nhóm carbonyl. Nếu phản ứng thủy phân ozonide xảy ra với sự có mặt của các tác nhân có tính khử như Zn trong acetic acid, hoặc hydrogen trên xúc tác platinum, hoặc $(CH_3)_2S$, sẽ thu được các aldehyde hoặc ketone. Nếu phản ứng thủy phân ozonide xảy ra trong môi trường acid, đầu tiên vẫn có sự hình thành các sản phẩm aldehyde hoặc ketone. Sản phẩm phụ của quá trình thủy phân trong acid là H_2O_2, hoặc trong trường hợp có mặt các tác nhân oxy hóa trong dung dịch phản ứng, do đó các aldehyde sẽ tiếp tục bị oxy hóa thành các carboxylic acid tương ứng và thường không tách được các sản phẩm aldehyde trung gian. Do đó, muốn thu được sản phẩm aldehyde, cần phải sử dụng các tác nhân khử trong quá trình thủy phân.



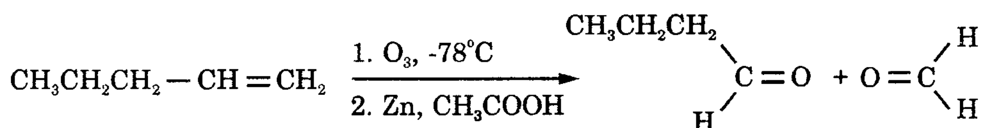
Dưới đây là một số ví dụ phản ứng ozone hóa các alkene ở nhiệt độ −78°C, sau đó là quá trình thủy phân với sự có mặt của các tác nhân khử hoặc tác nhân oxy hóa.

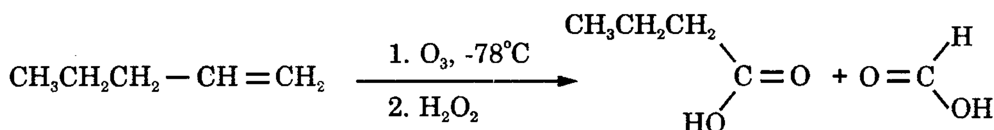






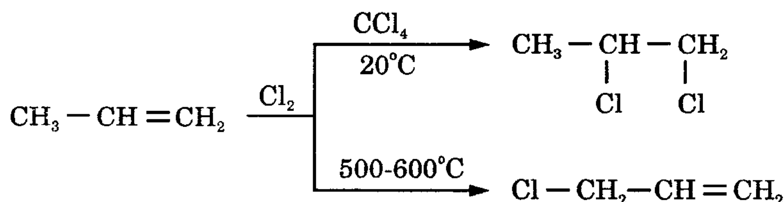
Khi thực hiện phản ứng ozone hóa các alkene đầu mạch, sau đó thủy phân với sự có mặt của tác nhân oxy hóa như H_2O_2, sẽ thu được sản phẩm formic acid HCOOH. Lưu ý, khi oxy hóa các alkene đầu mạch bằng $KMnO_4$ đậm đặc trong môi trường kiềm hoặc acid ở nhiệt độ cao, sẽ cho sản phẩm oxy hóa là CO_2, thường không tách được sản phẩm trung gian HCOOH trong trường hợp này. Đây là một trong những điểm khác biệt của hai quá trình oxy hóa cắt mạch. Dĩ nhiên với sự có mặt của các tác nhân có tính khử, sẽ thu được sản phẩm formaldehyde HCHO.





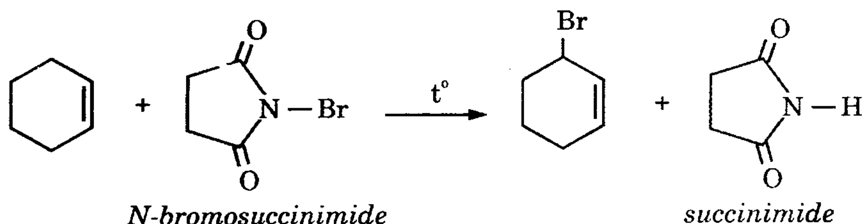
5.5.4 Phản ứng thế của gốc allyl

Các alkene có thể tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử với các halogen ở điều kiện nhiệt độ thấp, nồng độ halogen cao, không có ánh sáng tử ngoại hoặc không có mặt các tác nhân sinh ra gốc tự do. Phản ứng cộng hợp ái điện tử này thường xảy ra trong pha lỏng. Tuy nhiên, các nhà hóa học của công ty Shell Development đã phát hiện ra rằng khi thay đổi điều kiện phản ứng giữa halogen và alkene, chỉ có phản ứng thế nguyên tử hydrogen ở carbon allyl xảy ra. Ví dụ, ở nhiệt độ khoảng 500÷600°C, phản ứng giữa khí propylene và chlorine chỉ cho sản phẩm thế là allyl chloride (*allyl chlorua*) thay vì sản phẩm cộng là 1,2-dichloropropane. Muốn thu được sản phẩm 1,2-dichloropropane, phải thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp trong dung môi CCl_4, không có mặt các chất có thể sinh ra gốc tự do.



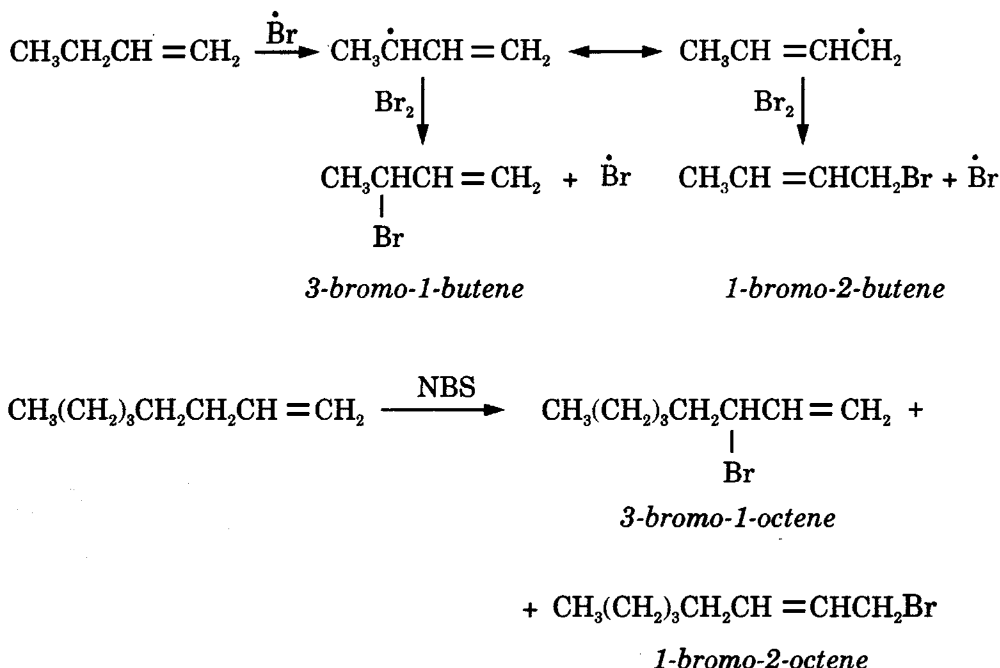
Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế gốc tự do tương tự như phản ứng halogen hóa alkane. Phản ứng bao gồm ba giai đoạn: khơi mào, phát triển mạch, ngắt mạch. Phản ứng thế halogen vào alkene xảy ra dễ ở vị trí các hydrogen allyl, khó xảy ra hơn ở các vị trí khác. Nguyên nhân của điều này là do phản ứng thế halogen xảy ra theo cơ chế gốc tự do, nên gốc tự do sinh ra càng bền thì phản ứng sẽ xảy ra càng dễ dàng. Độ bền của các gốc tự do được sắp xếp theo trật tự: gốc allyl > gốc bậc ba > gốc bậc hai > gốc bậc một > $\dot{C}H_3$> gốc vinyl. Do độ bền của gốc allyl lớn nhất, nguyên tử hydrogen allyl sẽ dễ bị thay thế bằng halogen nhất.

Khi thực hiện phản ứng bromo hóa vào vị trí allyl của các alkene, người ta thường sử dụng tác nhân brom hóa là N-bromosuccinimide (NBS) thay vì dùng Br_2. Trong điều kiện phản ứng, N-bromosuccinimide sẽ sinh ra Br_2 với nồng độ thấp, vừa đủ để thực hiện phản ứng thế. Nếu nồng độ Br_2 trong hỗn hợp phản ứng cao, sẽ có khả năng xảy ra phản ứng cộng hợp Br_2 vào liên kết đôi C=C. Nhiệt độ, ánh sáng tử ngoại, hoặc các tác nhân có khả năng sinh ra gốc tự do như các peroxide đều có thể giúp tăng tốc độ phản ứng thế brom vào alkene bằng tác nhân NBS.



Trong trường hợp alkene đối xứng, hai gốc alkyl liên kết với các nguyên tử carbon sp^2 của liên kết đôi là như nhau, phản ứng thế hydrogen allyl sẽ cho một sản phẩm thế duy nhất. Tuy nhiên, trong trường hợp hai gốc alkyl này khác nhau, phản ứng thế hydrogen allyl sẽ cho hai sản phẩm khác nhau. Nguyên nhân của điều này là do gốc tự do allyl trung gian sau khi được hình thành sẽ có khả năng chuyển vị. Ví dụ, xét phản ứng thế của butene-1 với tác nhân NBS, sẽ thu được sản phẩm không chuyển vị là 3-bromo-1-butene và sản phẩm có sự chuyển vị gốc tự do allyl là 1-bromo-2-butene. Tương tự như vậy, phản ứng thế brom vào 1-octene bằng tác nhân NBS sẽ cho hai sản

phẩm là 3-bromo-1-octene và 1-bromo-2-octene, trong đó sản phẩm của sự chuyển vị là 1-bromo-2-octene chiếm tỷ lệ lớn hơn.



5.5.5 Phản ứng polymer hóa alkene và một số ứng dụng của alkene

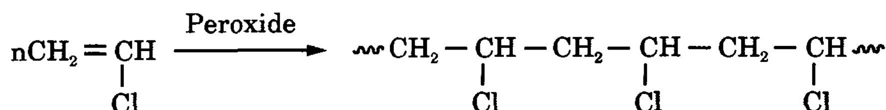
Ngày nay, có thể nói rằng không có hợp chất hữu cơ nào có ảnh hưởng lớn đến đời sống hằng ngày của chúng ta bằng các polymer tổng hợp. Đối với các hợp chất hữu cơ có trọng lượng phân tử thấp, người ta thường quan tâm nhiều đến các tính chất hóa học của chúng. Tuy nhiên, đối với các hợp chất polymer thì người ta quan tâm đến các tính chất hóa lý của chúng nhiều hơn bởi vì các ứng dụng của polymer chủ yếu dựa trên tính chất hóa lý của chúng. Một cách tổng quát, các polymer là các hợp chất có trọng lượng phân tử lớn, được tạo thành từ nhiều đơn vị nhỏ lặp đi lặp lại gọi là các monomer. Các polymer thu được từ các monomer khác nhau được gọi là co-polymer. Bảng 5.4 dưới đây giới thiệu một số monomer và polymer quan trọng thường gặp.

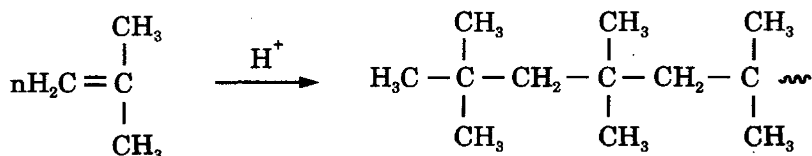
Bảng 5.4 Một số monomer và polymer quan trọng

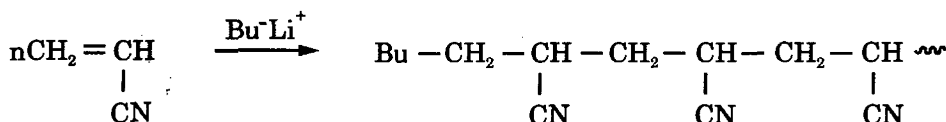
Monomer	Polymer	Tên thường gọi
$CH_2{=}CH_2$	$\sim CH_2{-}CH_2\sim$	Polyethylene
$CH_2{=}CH{-}Cl$	$\sim CH_2{-}CH(Cl)\sim$	Poly(vinyl chloride)
$CH_2{=}CH{-}CH_3$	$\sim CH_2{-}CH(CH_3)\sim$	Polypropylene
$CH_2{=}CH{-}C_6H_5$	$\sim CH_2{-}CH(C_6H_5)\sim$	Polystyrene
$CF_2{=}CF_2$	$\sim CF_2{-}CF_2\sim$	Poly(tetrafluoroethylene) Teflon
$CH_2{=}CH{-}C{\equiv}N$	$\sim CH_2{-}CH(C{\equiv}N)\sim$	Poly(acrylonitrile) Orlon, Acrilan
$CH_2{=}C(CH_3){-}C(=O){-}OCH_3$	$\sim CH_2{-}C(CH_3)(C(=O){-}OCH_3)\sim$	Poly(methyl methacrylate) Plexiglas, Lucite
$CH_2{=}CH{-}OC(=O)CH_3$	$\sim CH_2{-}CH(OC(=O)CH_3)\sim$	Poly(vinyl acetate)

Các alkene có thể được polymer hóa (trùng hợp) theo cơ chế gốc tự do, cơ chế cation hoặc anion. Phản ứng polymer hóa theo cơ chế gốc tự do thường sử dụng chất khơi mào là các peroxide, ví dụ benzoyl peroxide, *tert*-butyl peroxide. Các phản ứng polymer hóa theo cơ chế cation cần sử dụng xúc tác là các acid, ví dụ $AlCl_3$, BF_3 hoặc các acid cho proton H^+. Trong phản ứng polymer hóa theo cơ chế anion, cần sử dụng các tác nhân có tính ái nhân mạnh để khơi mào cho phản ứng, ví dụ BuLi hoặc $NaNH_2$. Ngoài ra, ngày nay có thể sử dụng các xúc tác

phức của kim loại chuyển tiếp cho phản ứng polymer hóa, và phản ứng polymer hóa dùng các xúc tác này được gọi là phản ứng polymer hóa phối trí. Xúc tác phức được sử dụng rộng rãi nhất là xúc tác Ziegler-Natta, $Al(C_2H_5)_3$ + $TiCl_4$, do hai nhà hóa học Karl Ziegler và Giulio Natta tìm ra vào năm 1953 (đoạt giải Nobel hóa học năm 1963).







Ngoài việc sử dụng dụng alkene làm nguyên liệu cho ngành sản xuất chất dẻo, các alkene (đặc biệt là ethylene, propylene, butylene) là nguyên liệu để tổng hợp nhiều hóa chất quan trọng. Ví dụ, từ ethylene là nguyên liệu để sản xuất ethanol, là một hóa chất rất thông dụng được dùng làm dung môi, nhiên liệu hay hóa chất trung gian cho nhiều quá trình hóa học. Từ ethanol có thể sản xuất được 1,3-butadiene, là monomer quan trọng trong ngành sản xuất chất dẻo; từ ethanol cũng có thể tổng hợp được các hóa chất thông dụng như acetaldehyde, acetic acid. Propylene là nguyên liệu để sản xuất glycerin, propanol hoặc isopropylbenzene. Isopropylbenzene là nguyên liệu trung gian để sản xuất phenol và acetone theo phương pháp oxy hóa. Từ alkene có thể tổng hợp các dẫn xuất alkyl halide (halogenua), cũng là những hóa chất trung gian quan trọng cho rất nhiều quá trình hóa học.

Chương 6

CÁC HỢP CHẤT ALKADIENE

6.1 CẤU TẠO CHUNG

Alkadiene là tên gọi chung của các hợp chất hydrocarbon không no mạch hở có chứa hai liên kết đôi C = C trong phân tử. Các alkadiene có công thức phân tử chung là C_nH_{2n-2} ($n \geq 2$). Các hợp chất alkadiene được chia thành ba loại, tùy theo vị trí của các liên kết đôi C = C trong phân tử.

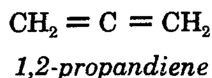
Các alkadiene có hai liên kết đôi cô lập: hai liên kết đôi C = C của các alkadiene trong trường hợp này cách xa nhau một hay nhiều nhóm $-CH_2-$. Cấu trúc cũng như tính chất hóa học của các alkadiene loại này tương tự như các alkene. Ví dụ 1,4-pentadiene là alkadiene có hai liên kết đôi cô lập.



$$CH_2 = CHCH_2CH = CH_2$$

1,4-pentadiene

Các alkadiene có hai liên kết đôi kề nhau: hai liên kết đôi C = C của các alkadiene trong trường hợp này có chung một nguyên tử carbon. Cấu trúc cũng như tính chất hóa học của các alkadiene loại này rất khác với các alkene. Các alkadiene loại này được gọi là các allene, ví dụ 1,2-propandiene là một đồng phân allene.



$$CH_2 = C = CH_2$$

1,2-propandiene

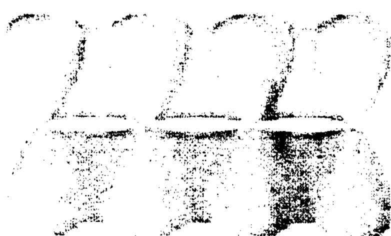
Các alkadiene có hai liên kết đôi liên hợp: hai liên kết đôi C = C của các alkadiene loại này cách nhau một liên kết đơn C – C. Các alkadiene loại này có cấu trúc và tính chất hóa học đặc biệt, khác với

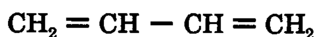
các alkene tương ứng. Ví dụ 1,3-butadiene là alkadiene có hai liên kết đôi C = C liên hợp.



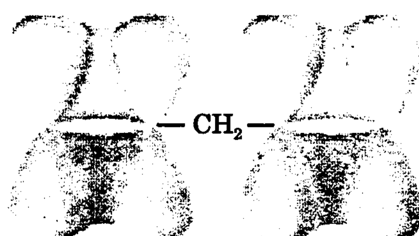
1,3-butadiene

Do các alkadiene có liên kết đôi C = C liên hợp có tính chất đặc biệt hơn so với các alkadiene khác, nên sẽ được nghiên cứu nhiều hơn. Ví dụ, xét phân tử 1,3-butadiene, các nguyên tử carbon đều ở trạng thái lai hóa sp^2. Các orbital p không lai hóa của các nguyên tử carbon đều vuông góc với mặt phẳng chứa các orbital lai hóa sp^2 và đều tham gia xen phủ với nhau, tạo thành một hệ liên hợp. Các điện tử π của hai liên kết đôi C = C được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử. Trong khi đó đối với trường hợp 1,4-pentadiene, hai orbital p không lai hóa của hai nguyên tử carbon sp^2 trong liên kết đôi C = C tham gia xen phủ với nhau, nhưng không tham gia xen phủ với các orbital *p* của liên kết đôi C = C còn lại. Riêng trường hợp allene, các orbital p của liên kết đôi C = C này sẽ vuông góc với các orbital *p* của liên kết đôi còn lại.





1,3-butadiene



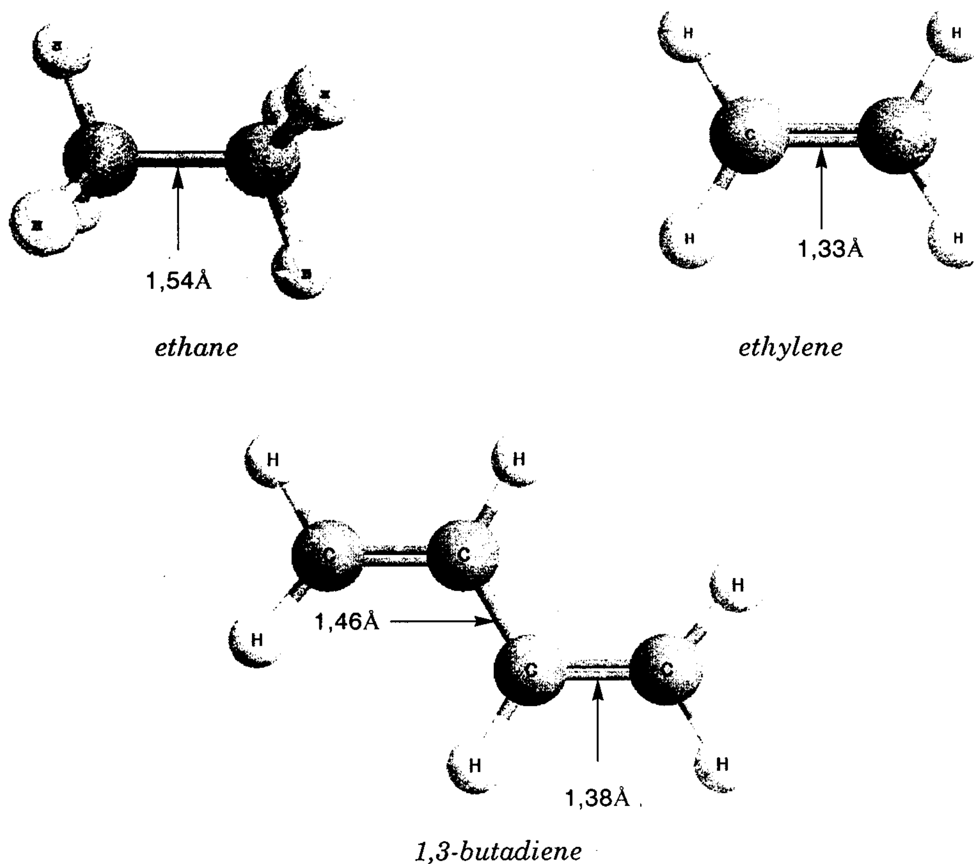


1,4-pentadiene

Hình 6.1 *Sự xen phủ các orbital p trong 1,3-butadiene và 1,4-pentadiene*

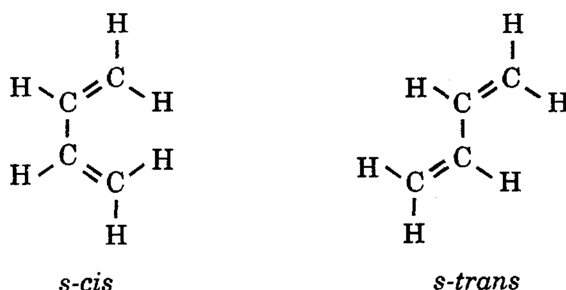
Trong phân tử 1,3-butadiene, độ dài của các liên kết đôi C = C và liên kết đơn C – C khác với các liên kết đôi và liên kết đơn trong các alkene hay alkane tương ứng. Độ dài liên kết đôi C = C của C1 – C2 và C3 – C4 khoảng 1.38Å, dài hơn liên kết đôi C=C của ethylene (khoảng 1,33Å). Độ dài liên kết C – C của C2 – C3 khoảng 1,46Å,

ngắn hơn liên kết đơn C-C của ethane (khoảng 1,54Å) (H.6.2). Như vậy, các liên kết đôi C = C và liên kết đơn C – C của 1,3-butadiene không giống như những liên kết đôi C = C và liên kết đơn C – C cô lập. Nguyên nhân của điều này là do sự liên hợp giữa hai liên kết đôi trong 1,3-butadiene, làm cho liên kết đôi C1 – C2, C3 – C4 có một phần tính chất của liên kết đơn, và liên kết đơn C2 – C3 có một phần tính chất của liên kết đôi.



***Hình 6.2** Độ dài liên kết trong 1,3-butadiene*

Trong một số trường hợp cần phải chỉ rõ các cấu dạng của alkadiene, người ta dùng các tiếp đầu ngữ *s-cis* hay *s-trans*, tùy thuộc vào sự phân bố của các nhóm thế. Ví dụ, xét trường hợp 1,3-butadiene, các cấu dạng này có được là do các nhóm thế xoay xung quanh liên kết đơn C2 – C3 của phân tử. Ở nhiệt độ thường, cấu dạng s-*trans* bền hơn cấu dạng *s-cis*, nên 1,3-butadiene chủ yếu tồn tại ở dạng *s-trans*.



s-cis *s-trans*

Để so sánh độ bền của các alkadiene có liên kết đôi liên hợp với các alkadiene có liên kết đôi cô lập, người ta dựa vào nhiệt hydro hóa. Các alkadiene có liên kết đôi liên hợp thường bền hơn, nhiệt hydro hóa của chúng nhỏ hơn các alkadiene có liên kết đôi cô lập tương ứng. Nhiệt hydro hóa của các alkene có cấu trúc tương tự nhau thì gần như giống nhau. Ví dụ, nhiệt hydro hóa của các alkene mang một nhóm thế $RCH=CH_2$ khoảng 30 *kcal/mol*, của các alkene mang hai nhóm thế $R_2C=CH_2$ hoặc $RCH=CHR$ khoảng 28 *kcal/mol*, của các alkene có ba nhóm thế $R_2C=CHR$ khoảng 27 *kcal/mol*. Đối với các alkadiene có liên kết đôi cô lập, nhiệt hydro hóa sẽ bằng tổng nhiệt hydro hóa của các nối đôi giống như dự đoán. Tuy nhiên, đối với các alkadiene liên hợp, nhiệt hydro hóa đo được thấp hơn dự đoán, nghĩa là sẽ bền hơn các alkadiene không liên hợp tương ứng. Các đồng phân allene có nhiệt hydro hóa cao hơn dự đoán, nghĩa là kém bền nhất.

Bảng 6.1 *Nhiệt hydro hóa của một số alkadiene (kcal/mol)*

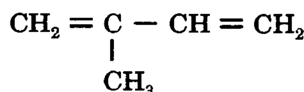
Tên	Công thức	Dự đoán	Đo được
1,4-pentadiene	$CH_2=CHCH_2CH=CH_2$	60	60,8
1,5-hexadiene	$CH_2=CH(CH_2)_2CH=CH_2$	60	60,5
1,3-butadiene	$CH_2=CH-CH=CH_2$	60	57,1
1,3-pentadiene	$CH_2=CH-CH=CH-CH_3$	58	54,1
2-methyl-1,3-butadiene	$CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$	58	53,4
2,3-dimethyl-1,3-butadiene	$CH_2=C(CH_3)-C(CH_3)=CH_2$	56	53,9
1,2-propadiene (allene)	$CH_2=C=CH_2$	60	71,3

6.2 DANH PHÁP

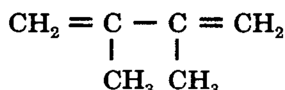
Một số alkadiene có tên thông thường ví dụ như isoprene, allene. Hầu hết các alkadiene được đọc tên theo hệ danh pháp IUPAC. Tên IUPAC của alkadiene được gọi dựa theo cách gọi tên của alkane tương ứng, trong đó đổi *–ane* thành *–adiene*, kèm theo số thứ tự của các liên kết đôi C = C trong mạch chính. Cần lưu ý chọn mạch chính của alkadiene là mạch carbon dài nhất đồng thời chứa cả hai liên kết đôi C = C.



1,3-butadiene



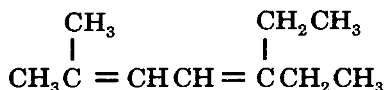
2-methyl-1,3-butadiene
(isoprene)



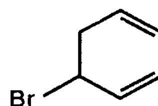
2,3-dimethyl-1,3-butadiene



2-methyl-1,4-hexadiene

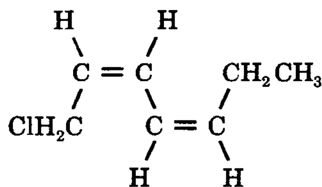


5-ethyl-2-methyl-2,4-heptadiene

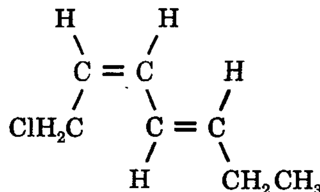


5-bromo-1,3-cyclohexadiene

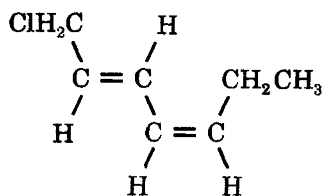
Tương tự như các alkene, các alkadiene cũng có các đồng phân hình học, tùy thuộc vào các nhóm thế liên kết với nguyên tử carbon của liên kết đôi. Trong trường hợp cần thiết, cần phải chỉ rõ tên của đồng phân hình học tương ứng (*E*-, *Z*-, *cis*-, *trans*-). Tùy thuộc vào sự phân bố các nhóm thế, các alkadiene có khả năng có bốn đồng phân hình học, ví dụ trường hợp của 1-chloro-2,4-heptadiene có bốn đồng phân hình học là (2*Z*, 4*Z*)-, (2*Z*, 4*E*), (2*E*, 4*Z*)-, (2*E*, 4*E*)-.



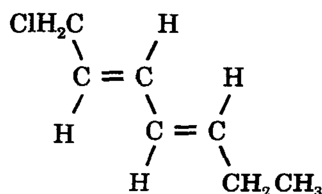
(2Z, 4Z)-1-chloro-2,4-heptadiene



(2Z, 4E)-1-chloro-2,4-heptadiene



(2E, 4Z)-1-chloro-2,4-heptadiene

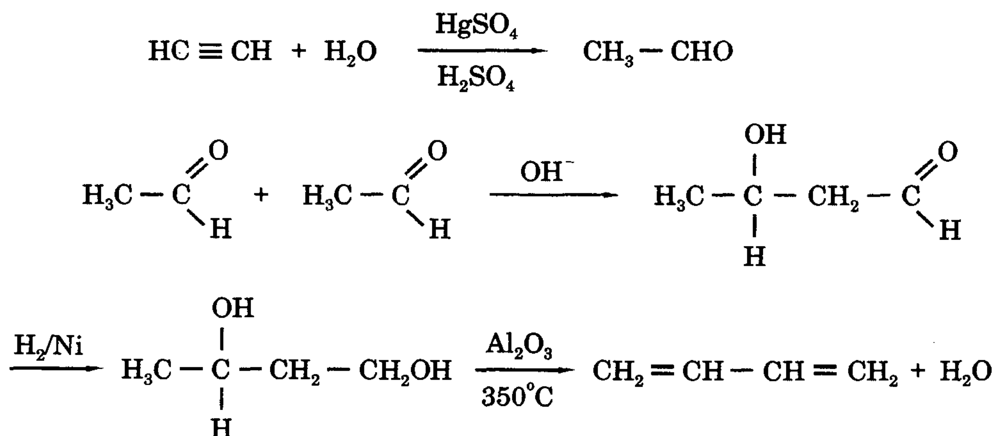


(2E, 4E)-1-chloro-2,4-heptadiene

6.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

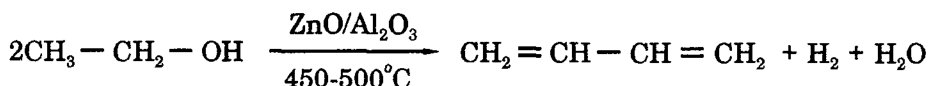
6.3.1 Tách nước từ 1,3-butanediol

Tách nước từ 1,3-butanediol sẽ tạo thành 1,3-butadiene, phản ứng thường được thực hiện ở pha hơi ở nhiệt độ khoảng 350°C với sự có mặt của xúc tác Lewis acid như Al_2O_3. 1,3-butanediol thường được điều chế từ acetaldehyde bằng phản ứng ngưng tụ aldol trong môi trường kiềm như NaOH hoặc Na_2CO_3, sau đó là giai đoạn khử sản phẩm aldol sinh ra bằng hydrogen trên các xúc tác như platinum hay nickel. Acetaldehyde có thể được điều chế trực tiếp từ acetylene bằng phải ứng cộng hợp nước với sự có mặt của $HgSO_4$ trong H_2SO_4. Một cách tổng quát, có thể tóm tắt quá trình điều chế 1,3-butadiene từ acetylene như sau:



6.3.2 Dehydro hóa - tách nước ethanol

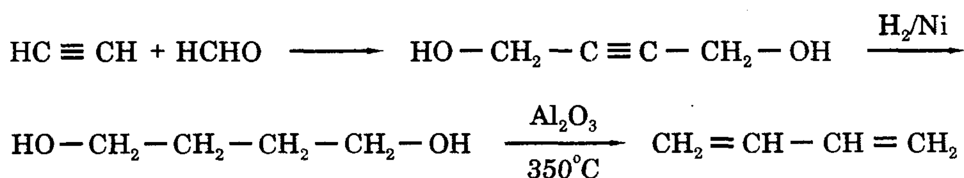
Có thể thực hiện phản ứng dehydro hóa - tách nước ethanol trong pha hơi ở nhiệt độ khoảng 450÷500°C với sự có mặt của xúc tác ZnO/Al_2O_3 để thu được 1,3-butadiene.



$$2CH_3-CH_2-OH \xrightarrow[450\text{-}500^\circ C]{ZnO/Al_2O_3} CH_2=CH-CH=CH_2 + H_2 + H_2O$$

6.3.3 Tách nước từ 1,4-butanediol

Tương tự như phản ứng tách nước từ 1,3-butadiol nói trên, phản ứng tách nước từ 1,4-butadiene cũng sẽ tạo thành 1,3-butadiene. Phản ứng thường được thực hiện ở pha hơi ở nhiệt độ khoảng 350°C với sự có mặt của xúc tác Lewis acid như Al_2O_3. 1,4-butanediol được điều chế bằng phản ứng cộng hợp acetylene vào formaldehyde, sau đó là giai đoạn hydro hóa vào liên kết ba bằng hydrogen trên xúc tác nickel hay platinum.

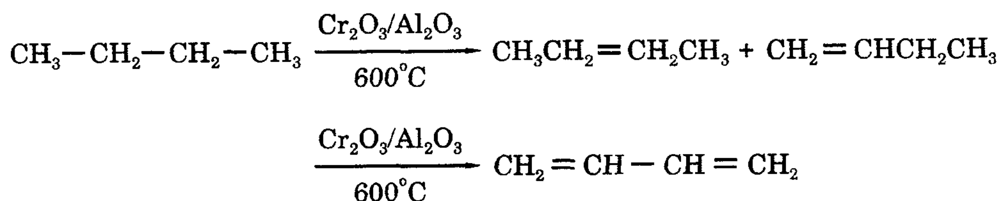


$$HC\equiv CH + HCHO \longrightarrow HO-CH_2-C\equiv C-CH_2-OH \xrightarrow{H_2/Ni}$$

$$HO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH \xrightarrow[350^\circ C]{Al_2O_3} CH_2=CH-CH=CH_2$$

6.3.4 Nhiệt phân *n*-butane

Trong công nghiệp, 1,3-butadiene được điều chế từ *n*-butane bằng phản ứng nhiệt phân ở nhiệt độ khoảng 600°C với sự có mặt của xúc tác Cr_2O_3/Al_2O_3. Sản phẩm trung gian của quá trình này là 1-butene và 2-butene. Tách loại hydrogen từ 1-butene và 2-butene ở cùng điều kiện 600°C và xúc tác Cr_2O_3/Al_2O_3 sẽ thu được 1,3-butadiene.



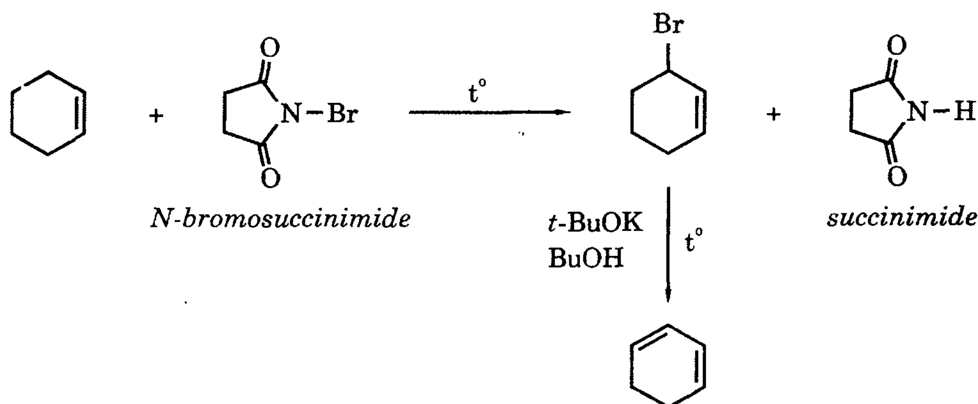
$$CH_3-CH_2-CH_2-CH_3 \xrightarrow[600^\circ C]{Cr_2O_3/Al_2O_3} CH_3CH_2=CH_2CH_3 + CH_2=CHCH_2CH_3$$

$$\xrightarrow[600^\circ C]{Cr_2O_3/Al_2O_3} CH_2=CH-CH=CH_2$$

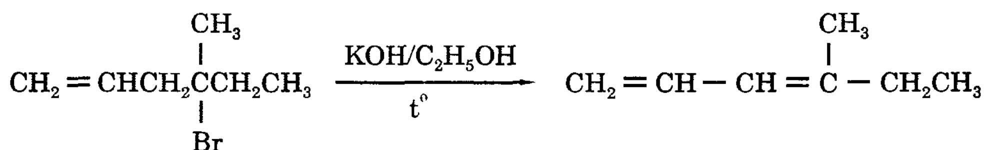
6.3.5 Tách loại HX từ dẫn xuất halide (halogenua) của alkene

Tương tự như phương pháp điều chế các alkene, phản ứng tách loại HX từ dẫn xuất halide (halogenua) của các alkene, trong đó nguyên tử halogen liên kết với nguyên tử carbon allyl, sẽ thu được các alkadiene tương ứng. Phản ứng tách loại HX được thực hiện với sự có mặt của các base mạnh, ví dụ *t*-BuOK trong butanol. Các dẫn xuất

halide này được điều chế từ các alkene tương ứng bằng phản ứng thế nguyên tử hydrogen allyl với tác nhân N-bromosuccinimide (NBS). Ví dụ quá trình điều chế 1,3-cyclohexadiene từ cyclohexene được thực hiện như sau:



Tương tự như vậy, các dẫn xuất halide của alkene có khả năng tạo ra các liên kết đôi C=C liên hợp đều tham gia phản ứng tách loại dễ dàng, tạo thành alkadiene tương ứng. Phản ứng tách loại luôn luôn đi theo hướng tạo sản phẩm bền; do đó alkadiene có liên kết đôi C=C liên hợp là sản phẩm chính. Ví dụ, phản ứng tách loại HBr từ 4-bromo-4-methyl-1-hexene bằng tác nhân KOH trong ethanol cho sản phẩm chính là 4-methyl-1,3-hexadiene.



6.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Các alkadiene có tính chất vật lý gần giống như các alkene tương ứng. 1,3-butadiene là một chất khí không màu, hóa lỏng ở áp suất cao. Trong khi đó, isoprene và chloroprene tồn tại ở dạng lỏng ở nhiệt độ thường và áp suất thường. Alkadiene, đặc biệt là các alkadiene có trọng lượng phân tử thấp như vậy rất dễ cháy và dễ hình thành hỗn hợp nổ với không khí. Không được lưu trữ các alkadiene ở nơi có mặt các hóa chất có tính oxy hóa mạnh. Các

tan trong nước, có khả năng tan trong các dung môi hữu cơ như benzene, ether, ethanol... Bảng 6.2 dưới đây cho biết các thông số vật lý cơ bản của một số alkadiene thường gặp.

Bảng 6.2 *Các thông số vật lý của một số alkadiene thường gặp*

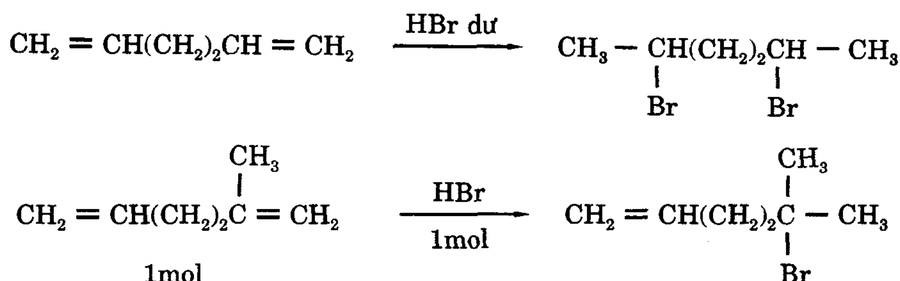
Alkadiene	t° sôi (°C)	t° nóng chảy	Tỷ trọng	Độ tan trong nước
1,3-Butadiene	-4,5	-113	0,62 (hơi)	735ppm
Isoprene	34	-146	0,68	---
Chloroprene	59,4	-130	0,96	0,026g/100ml

6.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

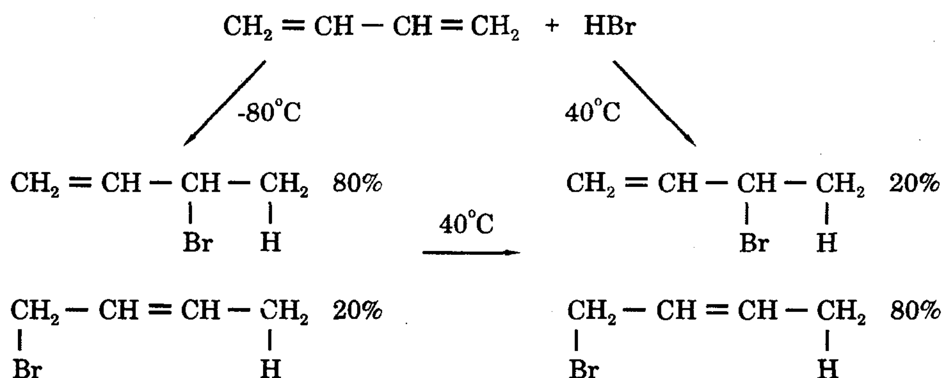
Do các alkadiene có liên kết đôi C=C liên hợp có tính chất đặc biệt hơn so với các alkadiene khác, nên sẽ được nghiên cứu nhiều hơn. Trong phần này chỉ tập trung giới thiệu các tính chất hóa học của 1,3-butadiene và các alkadiene có cấu trúc tương tự.

6.5.1 Phản ứng cộng hợp hydrogen halide (hydro halogenua)

Các alkadiene có hai liên kết đôi C=C cô lập tham gia phản ứng cộng halogen halide HX nói riêng và các phản ứng cộng hợp ái điện tử nói chung giống như các alkene. Đối với các alkadiene loại này, khi sử dụng một lượng dư HX, cả hai liên kết đôi C=C đều tham gia phản ứng tạo dẫn xuất dihalide (dihalogenua). Phản ứng xảy ra theo cơ chế phản ứng cộng hợp ái điện tử thông thường, đi qua giai đoạn tạo carbocation trung gian. Các liên kết đôi C=C lần lượt tham gia phản ứng tương tự như alkene. Tuy nhiên, khi sử dụng một lượng vừa đủ HX cho một liên kết đôi C=C, phản ứng cộng hợp sẽ ưu tiên cho liên kết đôi hoạt hóa hơn (có mật độ điện tử cao hơn). Nghĩa là phản ứng cộng hợp ái điện tử sẽ xảy ra theo hướng tạo thành carbocation trung gian bền hơn. Ví dụ, xét phản ứng cộng hợp của 1,5-hexadiene với một lượng dư HBr và phản ứng của 2-methyl-1,5-hexadiene với một lượng vừa đủ HBr cho một liên kết đôi C=C.

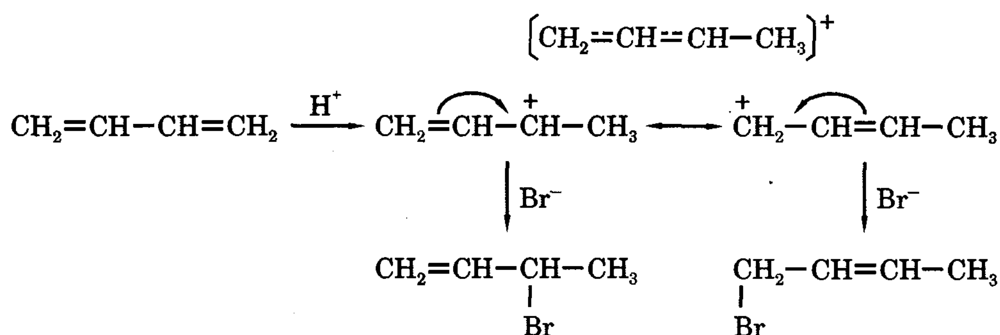


Tuy nhiên, các alkadiene như 1,3-butadiene hay những chất có cấu trúc tương tự khi tham gia phản ứng cộng hợp sẽ cho sản phẩm khác với alkene. Thực nghiệm cho thấy phản ứng giữa 1,3-butadiene và HBr (tỷ lệ mol 1:1) có khả năng cho hai sản phẩm 3-bromo-1-butene (sản phẩm cộng 1,2) và 1-bromo-2-butene (sản phẩm cộng 1,4). Tỷ lệ hai sản phẩm này phụ thuộc vào điều kiện phản ứng, ví dụ như nhiệt độ hay thời gian kéo dài phản ứng.

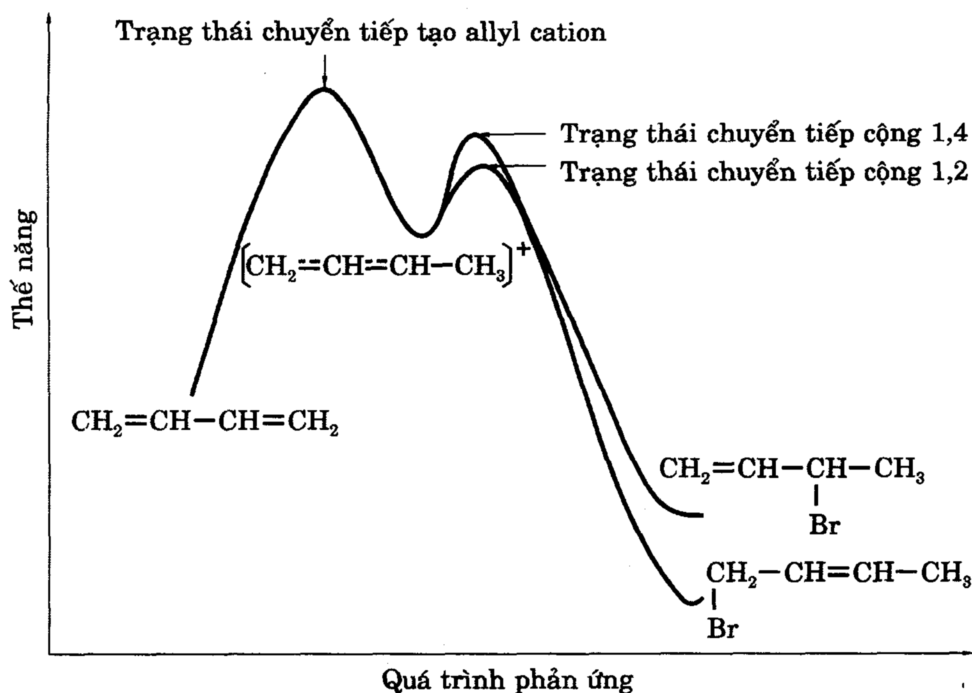


Nếu thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp (–80°C) thì sẽ thu được khoảng 20% sản phẩm cộng 1,4 và 80% sản phẩm cộng 1,2. Nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn (40°C) thì sẽ thu được 80% sản phẩm cộng 1,4 và 20% sản phẩm cộng 1,2. Nếu nhiệt độ phản ứng là trung gian giữa hai nhiệt độ nói trên thì tỷ lệ giữa sản phẩm cộng 1,4 và cộng 1,2 cũng sẽ là trung gian giữa hai tỷ lệ nói trên. Ngoài ra, sau khi cô lập hỗn hợp sản phẩm của phản ứng thực hiện ở –80°C (chứa 80% sản phẩm cộng 1,2), nếu đun nóng hỗn hợp này lên 40°C thì sẽ thu được tỷ lệ sản phẩm tương tự như trường hợp phản ứng được thực hiện ở 40°C (chứa 80% sản phẩm cộng 1,4). Như vậy, các sản phẩm cộng 1,2 và cộng 1,4 có thể chuyển hóa qua lại. Ở vị trí cân bằng, sản phẩm cộng 1,4 chiếm ưu thế hơn.

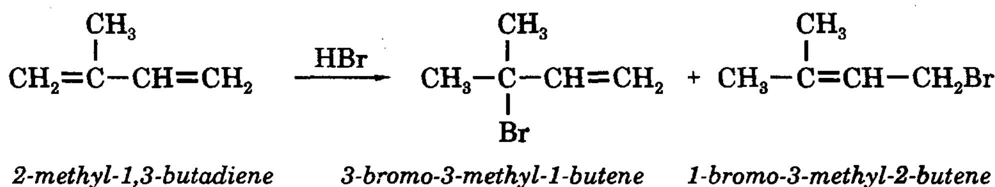
Nguyên nhân của việc hình thành sản phẩm cộng 1,4 kèm theo sự dịch chuyển của liên kết đôi C=C sang vị trí C2-C3 là do sự chuyển vị của carbocation trung gian. Sản phẩm cộng 1,2 là sản phẩm cộng hợp ái điện tử bình thường theo quy tắc cộng Markonikov. Sau khi carbocation trung gian được hình thành do sự tấn công của proton H^+ vào vị trí C1, sự liên hợp giữa điện tử của liên kết π C3-C4 và điện tích dương trên nguyên tử carbon C2 sẽ gây ra sự chuyển vị của carbocation allyl. Kết quả là sản phẩm cộng 1,4 được hình thành.

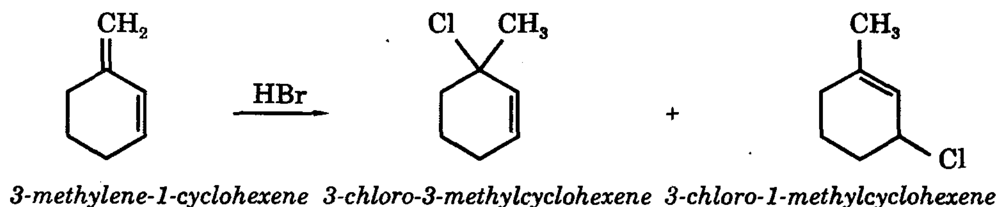


Tỷ lệ giữa sản phẩm cộng 1,2 và cộng 1,4 có thể được giải thích dựa vào mối liên hệ giữa thế năng của carbocation trung gian, năng lượng hoạt hóa của phản ứng tạo sản phẩm cộng 1,2 và cộng 1,4 cũng như thế năng của chính các sản phẩm cộng (H.6.3). Ở nhiệt độ thấp, tỷ lệ giữa hai sản phẩm được quyết định bởi tốc độ hình thành chúng. Sản phẩm cộng 1,2 hình thành nhanh hơn (năng lượng hoạt hóa của phản ứng nhỏ hơn), vì vậy sẽ là sản phẩm chiếm ưu thế. Sản phẩm cộng 1,2 gọi là sản phẩm *khống chế động học* (*kinetic control*). Khi thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao, tốc độ hình thành sản phẩm cộng 1,2 cũng tăng lên, tuy nhiên nhiệt độ cũng làm tăng tốc độ chuyển hóa sản phẩm cộng 1,2 thành sản phẩm cộng 1,4 do sản phẩm 1,4 bền hơn (thế năng thấp hơn). Như vậy, ở nhiệt độ cao tỷ lệ giữa hai sản phẩm được quyết định bởi vị trí cân bằng, tức là sản phẩm bền nhất là sản phẩm chủ yếu. Sản phẩm cộng 1,4 gọi là sản phẩm *khống chế nhiệt động học* (*thermodynamic control*).



Hình 6.3 *Thế năng phản ứng cộng 1,2 và cộng 1,4*



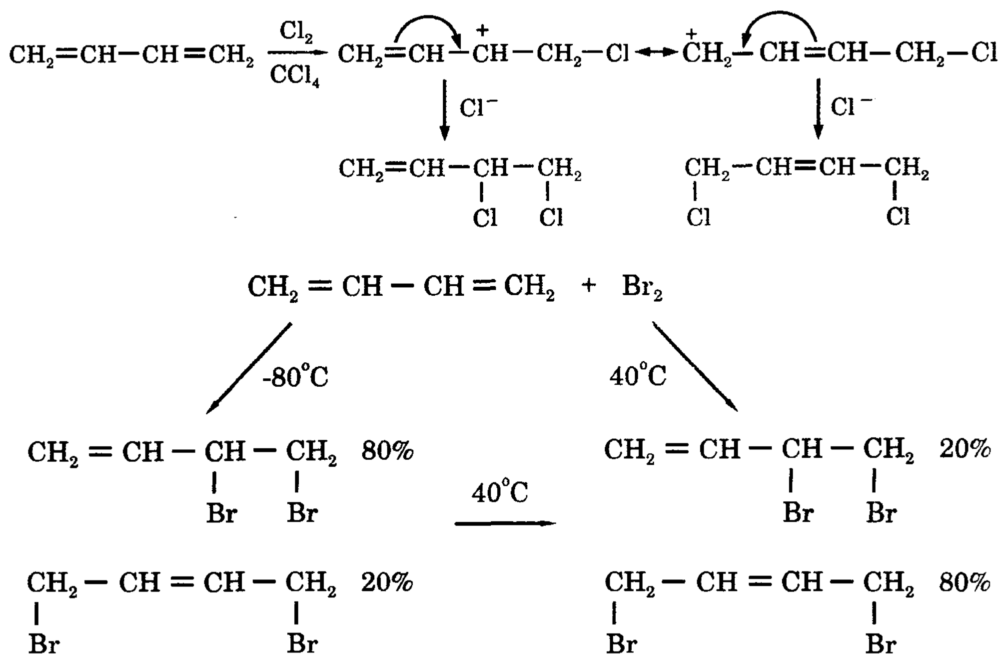


Cần lưu ý là đối với các alkadiene không đối xứng, ví dụ trọng trường hợp 2-methyl-1,3-butadiene, sẽ có khả năng tạo thành hai sản phẩm cộng 1,2 và hai sản phẩm cộng 1,4 khác nhau. Tuy nhiên, các sản phẩm chính vẫn là sản phẩm đi qua giai đoạn tạo

carbocation trung gian bền nhất. Do đó, sản phẩm chính của phản ứng cộng HBr vào 2-methyl-1,3-butadiene là 3-bromo-3-methyl-1-butene (cộng 1,2) và 1-bromo-3-methyl-2-butene (cộng 1,4). Tương tự như trường hợp 1,3-butadiene, trong điều kiện cân bằng ở nhiệt độ cao, sản phẩm chiếm ưu thế cũng sẽ là sản phẩm cộng 1,4 (1-bromo-3-methyl-2-butene). Phản ứng cộng HBr vào 3-methylene-1-cyclohexene cũng chỉ cho một sản phẩm cộng 1,2 là 3-chloro-3-methylcyclohexene và một sản phẩm cộng 1,4 là 3-chloro-1-methylcyclohexene.

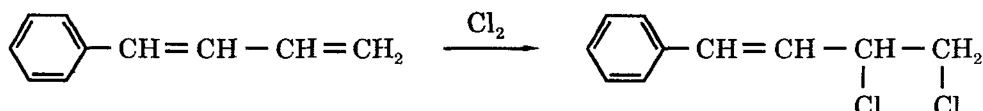
6.5.2 Phản ứng cộng hợp halogen

Phản ứng cộng hợp các halogen vào alkadiene cũng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử tương tự như phản ứng cộng hợp HX. Chẳng hạn, xét phản ứng cộng hợp Cl_2 vào 1,3-butadiene trong dung môi CCl_4. Nếu sử dụng một lượng dư Cl_2 thì cả hai liên kết đôi C=C đều tham gia phản ứng cộng hợp, tạo thành sản phẩm 1,2,3,4-tetrachlorobutane. Nếu sử dụng một lượng vừa đủ Cl_2 cho một liên kết đôi C=C thì phản ứng có khả năng tạo ra hai sản phẩm 3,4-dichloro-1-butene (cộng 1,2) và 1,4-dichloro-2-butene (cộng 1,4), do sự chuyển vị của carbocation allyl trung gian. Lưu ý sản phẩm cộng 1,4 tồn tại chủ yếu là đồng phân *trans-*.

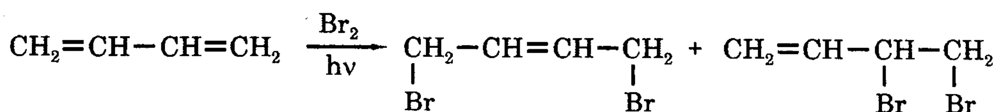


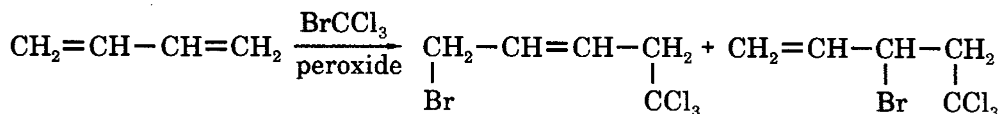
Tương tự như phản ứng cộng HX vào butadiene, tỷ lệ sản phẩm cộng 1,4 và cộng 1,2 cũng phụ thuộc vào điều kiện thực hiện phản ứng. Nếu thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp (−80°C) thì sẽ thu được khoảng 20% sản phẩm cộng 1,4 và 80% sản phẩm cộng 1,2. Nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn (40°C) thì sẽ thu được 80% sản phẩm cộng 1,4 và 20% sản phẩm cộng 1,2. Ở nhiệt độ cao, hỗn hợp các sản phẩm cộng 1,2 và cộng 1,4 ở trạng thái cân bằng, trong đó sản phẩm cộng 1,4 bền hơn nên sẽ chiếm ưu thế hơn. Ở nhiệt độ trung gian, ví dụ ở -15°C, sản phẩm cộng 1,2 sẽ chiếm tỷ lệ 54% còn sản phẩm cộng 1,4 sẽ chiếm tỷ lệ 46%. Sự thay đổi tỷ lệ giữa hai sản phẩm cũng được giải thích tương tự như trường hợp phản ứng cộng HX vào 1,3-butadiene.

Trong trường hợp alkadiene không đối xứng, ví dụ như 1-phenyl-1,3-butadiene, khi thực hiện phản ứng cộng hợp ái điện tử, tác nhân ái điện tử (Cl^+) sẽ tấn công vào carbon đầu mạch C4 và sản phẩm cộng chủ yếu là sản phẩm cộng 1,2. Nguyên nhân của điều này là do sản phẩm cộng 1,2 tạo thành hệ liên hợp với nhân thơm, sản phẩm cộng do đó sẽ bền hơn. Mặt khác, trong giai đoạn thứ hai của phản ứng, tác nhân ái nhân (Cl^-) dễ tấn công vào vị trí C3 hơn, do án ngữ không gian của nhóm phenyl ở vị trí C1.



Ngoài phản ứng cộng hợp ái điện tử, các alkadiene cũng có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp gốc tự do. Phản ứng cũng xảy ra qua giai đoạn khơi mào, phát triển mạch, ngắt mạch như các phản ứng cộng gốc tự do khác. Trong đó giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tạo gốc tự do allyl bền. Ví dụ, phản ứng cộng hợp Br_2 vào 1,3-butadiene với sự có mặt của các tác nhân sinh gốc tự do như ánh sáng tử ngoại hoặc các peroxide. Phản ứng cũng sinh ra các sản phẩm cộng 1,2 và cộng 1,4 tương tự như phản ứng cộng hợp ái điện tử. Trong đó, sản phẩm cộng 1,4 chiếm ưu thế hơn, do gốc tự do trung gian bền hơn. Tương tự như vậy 1,3 butadiene còn có khả năng tham gia phản ứng cộng gốc tự do với $BrCCl_3$ khi có mặt các peroxide. Phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế cộng hợp gốc tự do ba giai đoạn như trên.

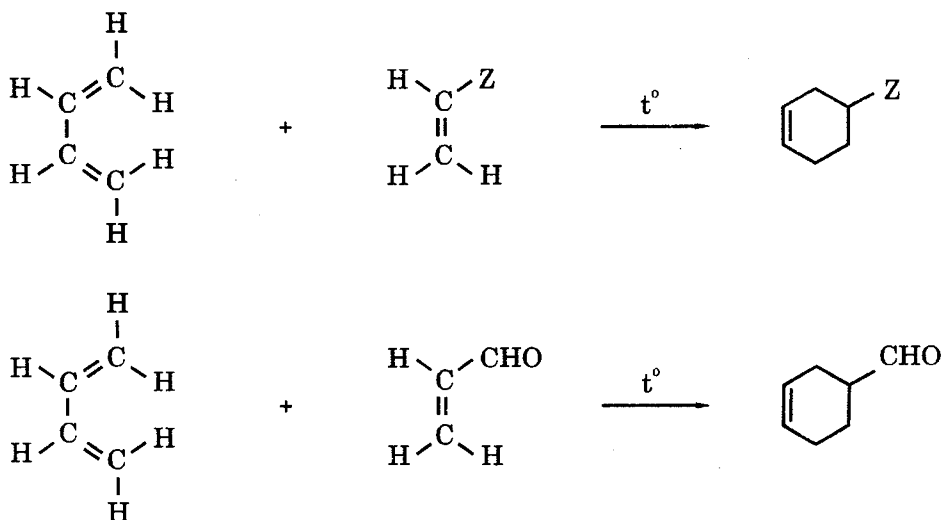




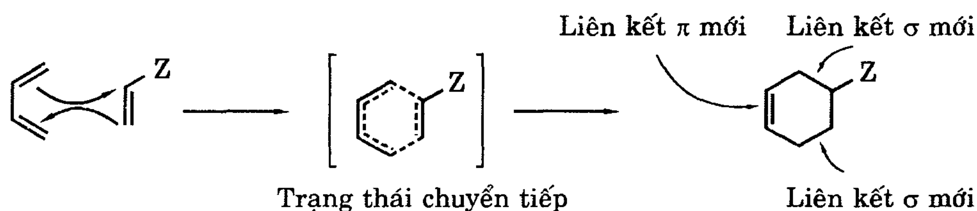
6.5.3 Phản ứng cộng vòng Diels-Alder

1- Đặc điểm của phản ứng

Phản ứng cộng vòng Diels-Alder là phản ứng cộng 1,4 của một alkadiene có hai liên kết đôi C=C liên hợp và một alkene có các nhóm thế hút điện tử liên kết trực tiếp với liên kết đôi, hay còn gọi là một hợp chất ái diene (*dienophile*). Phản ứng sẽ hình thành hai liên kết carbon-carbon mới và tạo ra hợp chất hữu cơ dạng vòng cyclohexene. Trong tổng hợp hữu cơ nói chung, các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon đóng vai trò vô cùng quan trọng, vì các phản ứng này đã giúp xây dựng bộ khung carbon phức tạp từ các phân tử đơn giản. Phản ứng Diels-Alder là một trong những phản ứng xây dựng bộ khung carbon loại này, do hai nhà hóa học Otto Diels và Kurt Alder tìm ra năm 1928 và công trình này đã đoạt giải Nobel hóa học năm 1950.

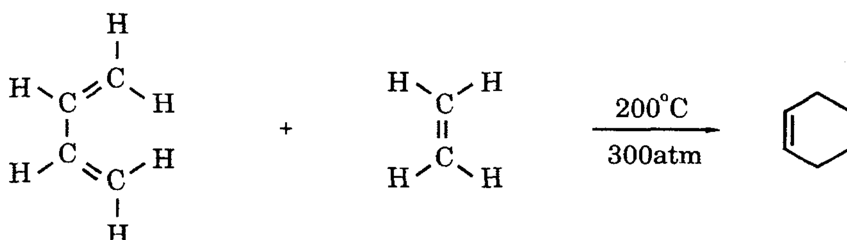


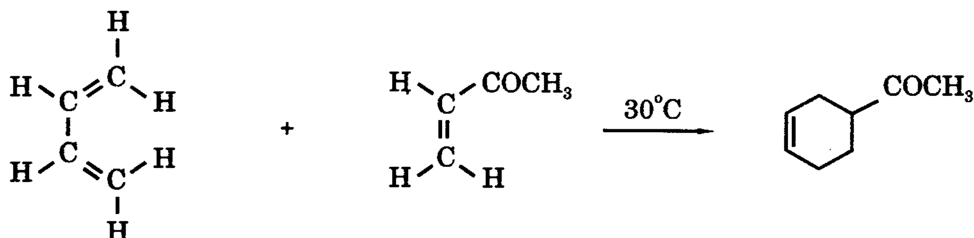
Khác với các phản ứng cộng hợp ái điện tử khác, phản ứng Diels-Alder không xảy ra qua hai giai đoạn (giai đoạn tấn công của tác nhân ái điện tử tạo carbocation trung gian và giai đoạn tấn công của tác nhân ái nhân). Phản ứng xảy ra do alkadiene và hợp chất ái diene tương tác với nhau đồng thời ở cả hai đầu tác nhân tạo thành trạng thái chuyển tiếp dạng vòng. Phản ứng xảy ra kèm theo sự phá vỡ ba liên kết π, hình thành hai liên kết σ và một liên kết π. Quá trình phá vỡ liên kết và hình thành liên kết xảy ra đồng thời với nhau, phản ứng xảy ra một giai đoạn. Cũng tương tự như các phản ứng cộng 1,4 vào alkadiene, liên kết π trong phản ứng Diels-Alder được hình thành giữa carbon C2-C3 của alkadiene ban đầu. Cơ chế phản ứng Diels-Alder có thể được tóm tắt như sau:



Khi alkene (tác nhân ái diene) có chứa nhóm thế hút điện tử (ví dụ –OOH, –CHO, –CN...) liên kết trực tiếp với liên kết đôi C=C (nhóm thế Z trong ví dụ nói trên), phản ứng Diels-Alder xảy ra nhanh hơn do liên kết đôi C=C lúc này sẽ mang một phần điện tích dương và dễ tấn công vào hệ alkadiene giàu điện tử. Ngược lại, các nhóm thế đẩy điện tử liên kết trực tiếp với liên kết đôi C=C của tác nhân ái diene sẽ làm giảm khả năng phản ứng. Ví dụ, phản ứng giữa 1,3-butadiene và ethylene chỉ xảy ra ở nhiệt độ cao (200°C) và áp suất cao (300*atm*), trong khi đó phản ứng giữa 1,3-butadiene với methyl vinyl ketone có thể xảy ra ở nhiệt độ khoảng 30°C.

Bảng 6.3 giới thiệu một số tác nhân ái diene thường gặp trong phản ứng cộng vòng Diels-Alder.

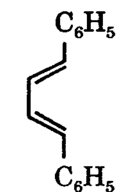




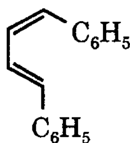
Bảng 6.3 *Một số chất ái diene cho phản ứng Diels-Alder thường gặp*

Tên	Công thức	Tên	Công thức
Tetracyanoethylene	$(NC)_2C=C(CN)_2$	Acrylonitrile	$CH_2=CHCN$
Crotonaldehyde	$CH_3CH=CHCHO$	Acrolein	$CH_2=CHCHO$
Cinnamic acid	$C_6H_5CH=CHCOOH$	Ethyl acrylate	$CH_2=CHCOOC_2H_5$
Maleic anhydride		*N*-phenyl-maleimide	
Benzoquinone		Methyl 2-butenoate	$CH_3CH=CHCOOCH_3$

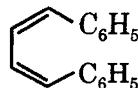
Đối với các alkadiene, khác với trường hợp các tác nhân ái diene, khi trong phân tử có chứa các nhóm thế đẩy điện tử, tốc độ phản ứng sẽ tăng lên. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử trong alkadiene sẽ làm giảm tốc độ phản ứng. Ngoài ra, sự án ngữ không gian trong alkadiene cũng sẽ làm giảm tốc độ phản ứng. Ví dụ, xét trường hợp *s-cis*-1,4-diphenyl-1,3-butadiene, chỉ có đồng phân *trans-trans* mới có khả năng tham gian phản ứng Diels-Alder với maleic anhydride, các đồng phân *cis-trans*, *cis-cis* cho phản ứng rất kém.



trans-trans

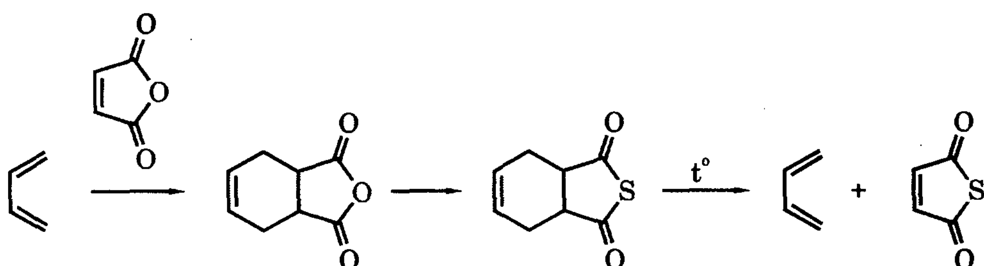


cis-trans



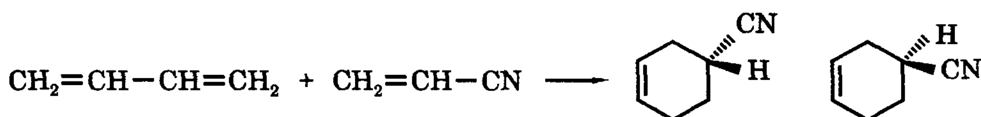
cis-cis

Phản ứng Diels-Alder là phản ứng thuận nghịch, có thể chuyển hóa sản phẩm cộng vòng trở lại thành alkadiene và tác nhân ái diene ban đầu dưới tác dụng của nhiệt độ. Sử dụng tính chất này của phản ứng Diels-Alder, người ta có thể tổng hợp thioanhydride của maleic acid từ maleic anhydride bằng ba giai đoạn: giai đoạn cộng vòng của 1,3-butadiene với maleic anhydride, giai đoạn thế nguyên tử oxygen bằng lưu huỳnh, và giai đoạn chuyển hóa thành maleic thioanhydride ở nhiệt độ 450°C.

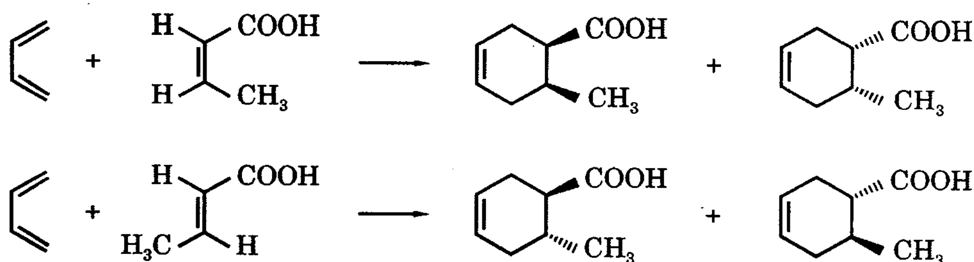


2- Hóa học lập thể của phản ứng Diels-Alder

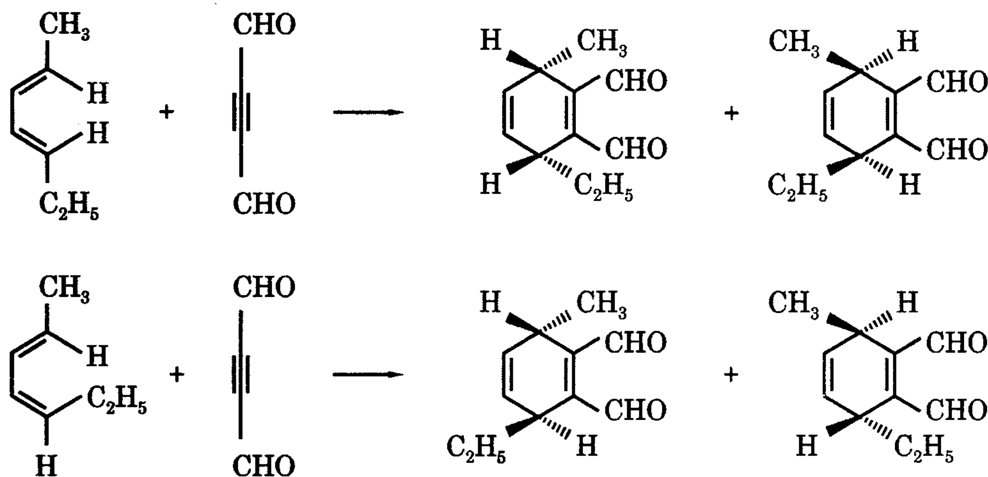
Phản ứng cộng vòng Diels-Alder có tính đặc thù lập thể. Nếu phản ứng hình thành một hay hai nguyên tử carbon bất đối xứng trong sản phẩm cộng thì sản phẩm là hỗn hợp *racemic* của đôi đối quang tương ứng (50% đồng phân *R* và 50% đồng phân *S*).



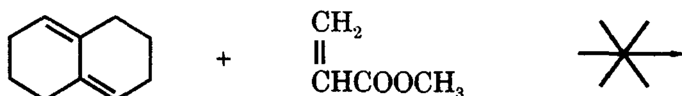
Phản ứng cộng vòng Diels-Alders là phản ứng cộng hợp kiểu *syn*, xét cả phía alkadiene lẫn phía tác nhân ái diene: một phía của tác nhân ái diene tấn công vào một phía của phân tử alkadiene. Nếu tác nhân ái diene ở dạng đồng phân *cis-* thì sản phẩm sẽ ở dạng đồng phân *cis-*. Ngược lại, nếu tác nhân ái diene ở dạng đồng phân *trans-* thì sản phẩm sẽ ở dạng đồng phân *trans-*. Ví dụ, xét phản ứng Diels-Alder của 1,3-butadiene với các đồng phân *cis-* và *trans-* của 2-butenoic acid, sản phẩm của phản ứng lần lượt là hỗn hợp của các đồng phân *cis-* và *trans-* tương ứng.



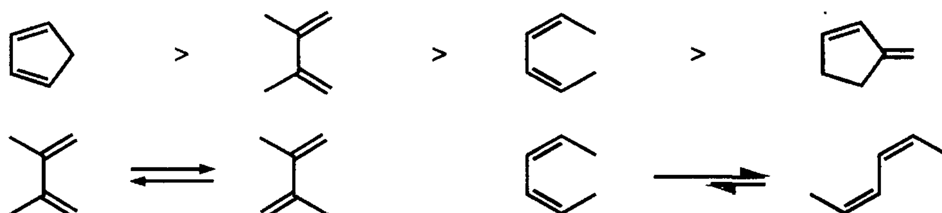
Cần lưu ý là các hợp chất alkyne có chứa các nhóm thế hút điện tử cũng có thể được sử dụng làm tác nhân ái diene cho phản ứng Diels-Alder. Lúc đó sản phẩm của phản ứng là hợp chất vòng có chứa hai liên kết đôi C=C cô lập. Sản phẩm của phản ứng cũng là hỗn hợp của hai đồng phân tương ứng.



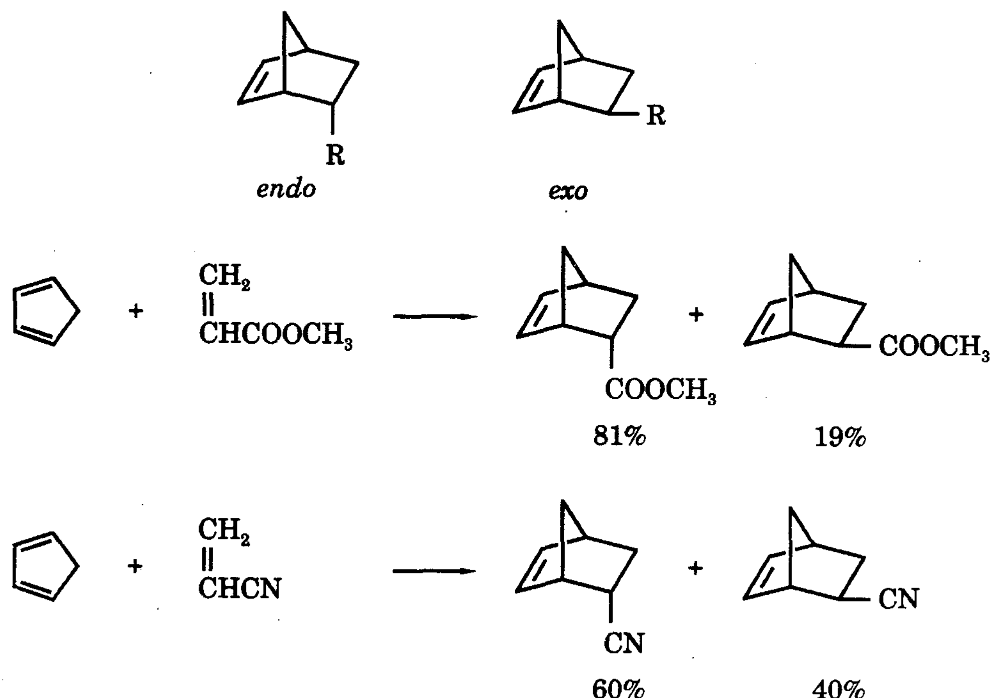
Như đã trình bày ở trên, phân tử 1,3-butadiene tồn tại ở hai cấu dạng: *s-cis* (hai liên kết đôi C=C nằm cùng phía so với liên kết đơn C2–C3), và *s-trans* (hai liên kết đôi C=C nằm khác phía so với liên kết đơn C2–C3), trong đó cấu dạng *s-trans* bền hơn. Ở nhiệt độ thường, có sự chuyển hóa qua lại giữa hai cấu dạng này. Để tham gia phản ứng Diels-Alder, 1,3-butadiene phải chuyển về cấu dạng *s-cis*, bởi vì ở cấu dạng *s-trans*, nguyên tử carbon ở C1 và C4 ở xa nhau và không thể đồng thời tương tác với tác nhân ái diene được. Các alkadiene trong đó hai liên kết đôi C=C bắt buộc ở cấu dạng *s-trans* không thể tham gia phản ứng Diels-Alder được.



Ví dụ, so sánh khả năng tham gia phản ứng cộng vòng Diels-Alder của các alkadiene dưới đây được sắp xếp theo mức độ tồn tại ở cấu dạng *s-cis*. Chất tham gia phản ứng dễ dàng nhất là chất trong đó hai liên kết đôi C=C bắt buộc phải ở dạng *s-cis*, chất có khả năng phản ứng kém nhất là chất trong đó hai liên kết đôi C=C bắt buộc phải tồn tại ở cấu dạng *s-trans*. 2,3-dimethyl-1,3-butadiene và 2,4-hexadiene có khả năng tồn tại ở cả hai cấu dạng *s-cis* và *s-trans*, sẽ có độ hoạt động ở mức trung gian. Muốn tham gia phản ứng Diels-Alders, chúng phải chuyển về cấu dạng *s-cis*. Đối với trường hợp 2,4-hexadiene, do ảnh hưởng không gian của hai nhóm methyl đầu mạch nên khó chuyển về dạng *s-cis* và tồn tại nhiều hơn ở cấu dạng *s-trans*, vì vậy sẽ có độ hoạt động kém hơn.

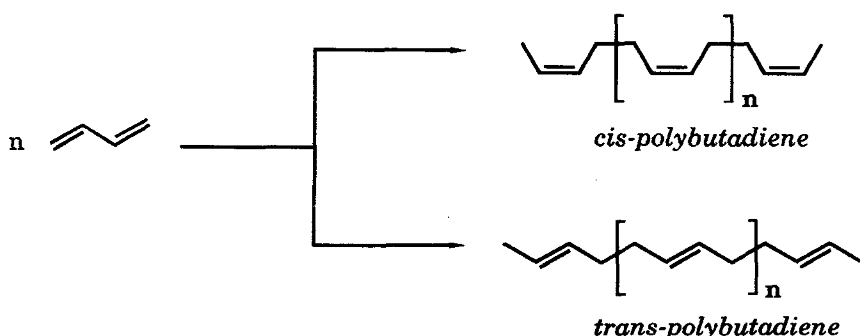


Một tính chất lập thể khác của phản ứng Diels-Alder là nếu tác nhân ái diene có mang nhóm thế không no (có liên kết π) thì phản ứng sẽ ưu tiên tạo thành sản phẩm *endo* chứ không cho sản phẩm *exo*. Sản phẩm endo có nhóm thế nằm gần liên kết đôi, sản phẩm *exo* có nhóm thế hướng ra xa liên kết đôi. Đây là trường hợp alkadiene bắt buộc phải tồn tại ở cấu dạng *s-cis*, ví dụ trường hợp 1,3-cyclopentadiene. Người ta giải thích việc chiếm ưu thế của sản phẩm endo là do mức độ xen phủ của các orbital *p* của alkadiene và tác nhân ái diene trong trường hợp đó là lớn nhất, hay nói cách khác trạng thái chuyển tiếp của phản ứng lúc đó sẽ bền nhất.

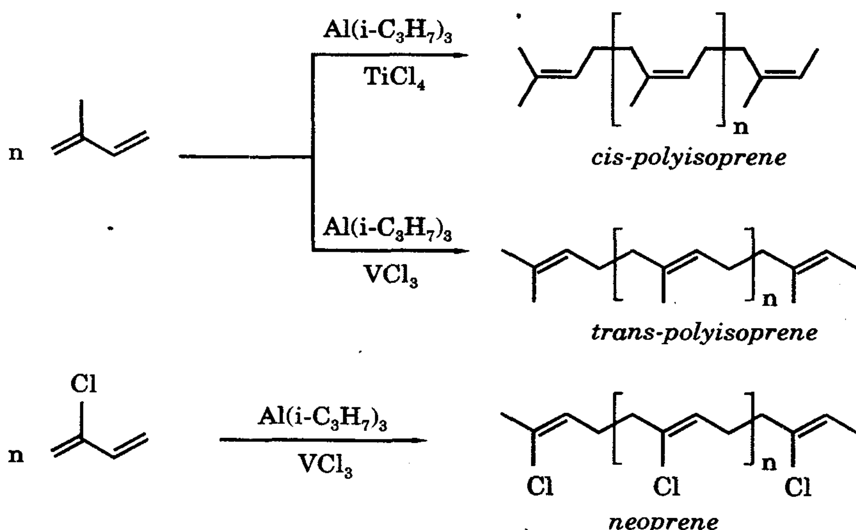


6.5.4 Phản ứng polymer hóa và một số ứng dụng của alkadiene

Tương tự như các alkene, các hợp chất alkadiene có liên kết đôi C=C liên hợp như 1,3-butadiene hay isoprene... cũng có thể tham gia phản ứng polymer hóa tạo thành các polymer tương ứng. Phản ứng polymer xảy ra khi có mặt các xúc tác hoặc các chất khơi mào sinh gốc tự do thích hợp. Do cấu tạo của alkadiene phức tạp hơn alkene, trong sản phẩm polymer vẫn còn một liên kết đôi C=C cho mỗi đơn vị monomer, các polymer này có khả năng tồn tại đồng phân *cis-* và đồng phân *trans-*. Ngoài ra, các alkadiene có thể tham gia phản ứng polymer hóa kiểu cộng 1,2 hoặc cộng 1,4 tùy thuộc vào điều kiện phản ứng. Ví dụ, phản ứng trùng hợp theo cơ chế gốc tự do của 1,3-butadiene khi thực hiện ở -10°C sẽ cho hỗn hợp polymer chứa 16% đơn vị polymer hóa 1,2 và 77% đơn vị polymer hóa 1,4 ở dạng *trans-* cùng với 7% đơn vị polymer hóa 1,4 ở dạng *cis-*. Nếu thực hiện phản ứng ở 100°C thì các tỷ lệ này lần lượt là 20%, 55% và 25%.



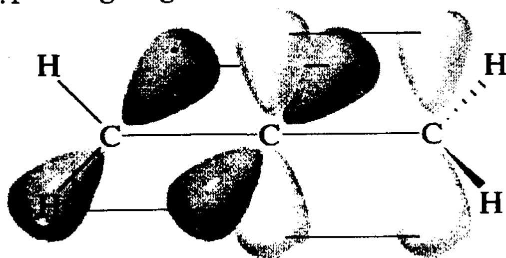
Cao su thiên nhiên là hợp chất polymer của 2-methyl-1,3-butadiene (*isoprene*), trong đó các đơn vị tạo nên polymer tồn tại ở dạng *cis*-. Trung bình, một phân tử cao su thiên nhiên chứa khoảng 5000 đơn vị *isoprene*. Charles Macintosh (Scottland) là người đầu tiên sử dụng cao su thiên nhiên làm vật liệu chống thấm nước cho áo đi mưa. Đồng phân *trans*- của cao su thiên nhiên, có tên gọi thông thường là Gutta-Percha cũng được tìm thấy trong thiên nhiên, cứng hơn và giòn hơn cao su, do đó ít được sử dụng rộng rãi như cao su. Ngày nay, nhiều loại cao su tổng hợp được sản xuất ra, có tính chất tương tự như cao su thiên nhiên. Ví dụ, bằng cách sử dụng xúc tác Ziegler-Natta ($Al(i\text{-}C_3H_7)_3$ + $TiCl_4$), có thể tổng hợp *cis*-polyisoprene có cấu trúc tương tự cao su thiên nhiên. Sử dụng xúc tác $Al(i\text{-}C_3H_7)_3$ + VCl_3 có thể tổng hợp *trans*-polyisoprene có cấu trúc tương tự nhựa Gutta-Percha. Tương tự như vậy, cao su neoprene, một loại cao su tổng hợp quan trọng, được tổng hợp bằng cách sử dụng xúc tác Ziegler-Natta.



Một vấn đề mà các cao su thiên nhiên và cao su tổng hợp thường gặp là độ bền cơ tính thấp, khả năng đàn hồi kém, thường mềm và dễ kết dính. Vì vậy trước khi sử dụng cao su cần phải được lưu hóa. Cao su lưu hóa có tính đàn hồi tốt hơn, độ bền cơ học cũng như độ bền hóa học tốt hơn. Quá trình lưu hóa cao su bằng lưu huỳnh do Charles Goodyear tìm ra vào năm 1949, và được chính thức cấp bằng sáng chế (*patent*) vào năm 1952. Đun nóng cao su với lưu huỳnh với tỷ lệ khoảng 1÷10%, lưu huỳnh sẽ tạo các liên kết ngang disulfide giữa các mạch polymer, làm tăng cơ tính cho cao su. Cao su chứa 1÷3% lưu huỳnh có tính đàn hồi tốt hơn cao su thiên nhiên, cao su chứa 3÷10% lưu huỳnh sẽ cứng hơn và dai hơn.

6.6 GIỚI THIỆU VỀ CÁC HỢP CHẤT ALLENE

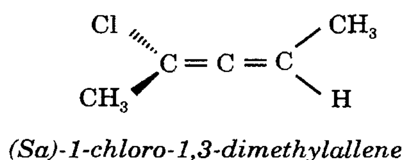
Allene là tên thường gọi của propadiene $CH_2=C=CH_2$, trong phân tử có hai liên kết đôi C=C đứng kề nhau. Phân tử allene có một nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa sp (C2), hai nguyên tử carbon đầu mạch (C1 và C3) ở trạng thái lai hóa sp^2. Cả ba nguyên tử carbon đều phân bố trên cùng một đường thẳng, tuy nhiên toàn bộ phân tử không phẳng. Trái lại, hai mặt phẳng H–C1–H và H–C2–H vuông góc với nhau. Các liên kết π được hình thành do sự xen phủ từng cặp của các orbital p: pC1-pC2 và pC2-pC3 tạo nên hai mặt phẳng vuông góc với nhau. Hệ hai liên kết đôi C=C trong phân tử allene không phải là hệ liên hợp như trường hợp 1,3-butadiene (H.6.3). Độ dài của hai liên kết đôi C=C hơi ngắn hơn các liên kết C=C trong các alkene thông thường, khoảng 1,31Å. Độ dài liên kết C-H khoảng 1,08Å. Góc liên kết H–C–H khoảng 118,4Å. Các allene thường kém bền hơn các alkadiene liên hợp tương ứng.



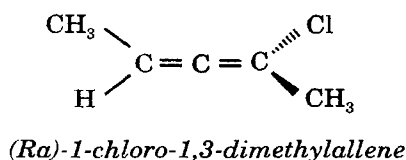
Hình 6.3 *Sự xen phủ của các orbital p trong allene*

Bản thân allene không có đồng phân hình học và không có đồng phân quang học, do ảnh trong gương của nó trùng với vật. Tuy nhiên, các dẫn xuất 1,3- hai lần thế của allene, ví dụ trường hợp 2,3-

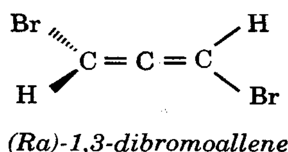
pentadiene, có ảnh trong gương không trùng với vật nên sẽ có hoạt tính quang học cho dù không có nguyên tử carbon bất đối xứng. Do đó 2,3-pentadiene có hai đồng phân quang học, là một đôi đối quang. Có thể dùng cách gọi tên *R-S* mở rộng để gọi tên các đồng phân quang học của allene. Khi đó, quan sát phân tử dọc theo trục, hai nhóm thế liên kết với carbon gần mắt người quan sát được xếp thứ tự là a và b (a > b theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog), hai nhóm thế liên kết với carbon ở xa được xếp thứ tự là c và d (c > d). Nếu đi theo chiều a-b-c là cùng chiều kim đồng hồ, sẽ được đồng phân *Ra*, nếu chiều a-b-c ngược chiều kim đồng hồ sẽ được đồng phân *Sa* (a nghĩa là trục-*axial*).



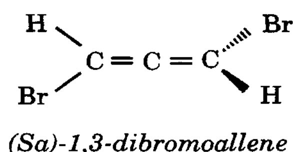
(Sa)-1-chloro-1,3-dimethylallene



(Ra)-1-chloro-1,3-dimethylallene

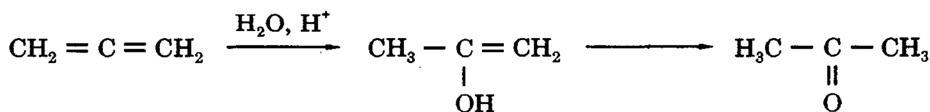


(Ra)-1,3-dibromoallene

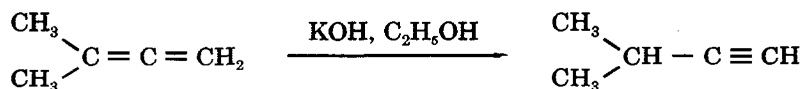


(Sa)-1,3-dibromoallene

Tương tự như alkene và alkadiene, các hợp chất allene cũng có phản ứng đặc trưng là phản ứng cộng hợp ái điện tử cũng như có thể tham gia các phản ứng khác tương tự như alkene. Ví dụ, các allene có thể tham gia phản ứng cộng hợp với các halogen, phản ứng hydro hóa, phản ứng oxy hóa vào liên kết đôi. Khi tác nhân cộng hợp vào liên kết đôi không đối xứng, phản ứng cộng cũng tuân theo quy tắc cộng Markonikov. Ví dụ, xét phản ứng cộng hợp H_2O vào allene với xúc tác acid, sản phẩm trung gian là enol không bền, sẽ chuyển hóa thành acetone. Ngoài ra, các allene còn có thể cho phản ứng chuyển vị thành alkyne tương ứng khi có mặt các base mạnh như $NaNH_2$ hoặc các alkolate RO^-.





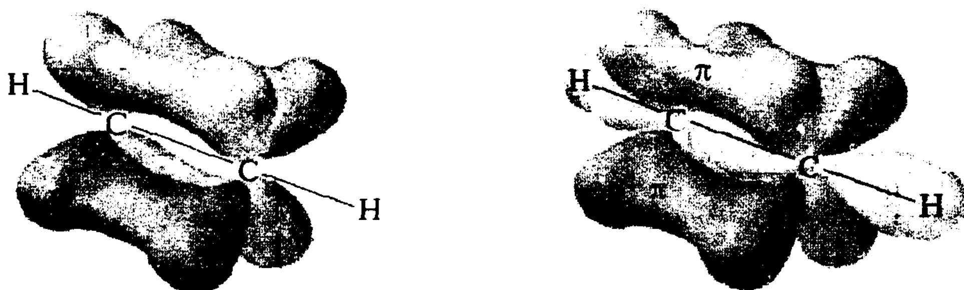


Chương 7

CÁC HỢP CHẤT ALKYNE

7.1 CẤU TẠO CHUNG

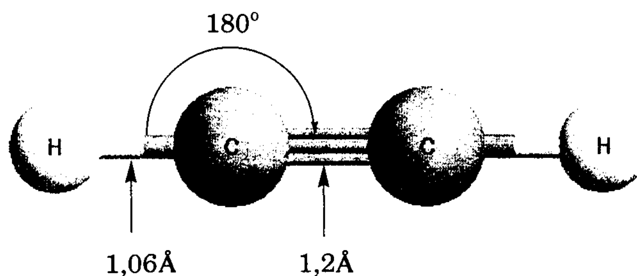
Alkyne là hợp chất hydrocarbon không no mạch hở có chứa liên kết ba C≡C trong phân tử. Liên kết ba này bao gồm một liên kết σ và hai liên kết π. Nếu trong phân tử chỉ chứa một liên kết ba thì có công thức phân tử chung là C_nH_{2n-2}. Alkyne đơn giản nhất có hai nguyên tử carbon là acetylene, có công thức là CH≡CH. Hai nguyên tử carbon của liên kết ba ở trạng thái lai hóa sp, sử dụng một orbital lai hóa xen phủ với nhau dọc theo trục C–C để tạo thành một liên kết σ. Hai orbital p không lai hóa của từng nguyên tử carbon này cũng lần lượt tham gia xen phủ với nhau về hai phía của liên kết σ để tạo thành hai liên kết π vuông góc với nhau. Orbital lai hóa sp còn lại của từng nguyên tử carbon xen phủ với orbital s của nguyên tử hydrogen để tạo thành hai liên kết σ C–H (H.7.1).



Hình 7.1 *Sự hình thành hai liên kết π do sự xen phủ của các orbital p*

Phương pháp nhiễu xạ điện tử (*electron diffraction*), nhiễu xạ tia X (*X-ray diffraction*) và các phương pháp phân tích hóa lý khác

cho thấy phân tử acetylene là phân tử thẳng, cả bốn nguyên tử H, C, C, H đều nằm dọc theo một đường thẳng. Do hai nguyên tử carbon của liên kết ba được giữ chặt hơn bằng một liên kết σ và hai liên kết π, độ dài liên kết C≡C khoảng 1,2Å, ngắn hơn so với liên kết đôi C=C của ethylene (1,33Å) và liên kết đơn C-C của ethane (1,53Å). Độ dài liên kết C-H vào khoảng 1,06Å. Tất cả các góc liên kết trong phân tử acetylene đều là 180° (H.7.2).

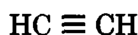


Hình 7.2 *Góc liên kết và độ dài liên kết của acetylene*

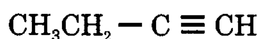
7.2 DANH PHÁP

7.2.1 Tên thông thường

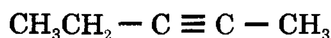
Các alkyne có trọng lượng phân tử thấp thường được gọi theo tên thông thường. Alkyne đơn giản nhất có hai nguyên tử carbon có tên thông thường là acetylene. Các alkyne đơn giản khác có thể xem như là dẫn xuất thế của acetylene. Như vậy, tên thông thường của các alkyne này sẽ gồm tên các nhóm thế đi trước tên acetylene. Nếu acetylene có mang hai nhóm thế, các nhóm thế được xếp theo thứ tự của bảng chữ cái.



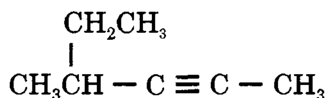
acetylene



ethylacetylene



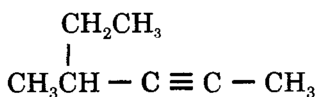
ethylmethylacetylene



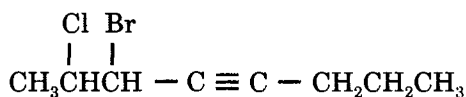
sec - butylmethylacetylene

7.2.2 Tên IUPAC

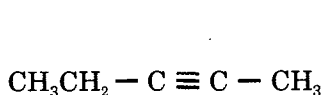
Tên IUPAC của alkyne được gọi tương tự như tên IUPAC của alkane, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ *–ane* thành *–yne*. Cần lưu ý là mạch chính của alkyne là mạch carbon dài nhất có chứa liên kết ba C≡C. Đánh số carbon từ đầu mạch chính sao cho liên kết ba C≡C có số thứ tự nhỏ nhất. Trong trường hợp đánh số thứ tự từ hai đầu mạch chính đều cho kết quả tương đương thì chọn đầu nào cho số thứ tự của mạch nhánh nhỏ nhất. Các nhóm thế được sắp xếp theo thứ tự của bảng chữ cái. Chỉ số chỉ vị trí của liên kết đôi được viết ngay trước tên mạch chính và cách tên mạch chính bằng một gạch (–).



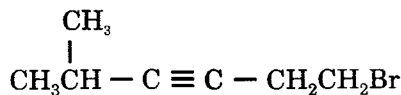
4-methyl-2-hexyne



3-bromo-2-chloro-4-octyne



2-pentyne

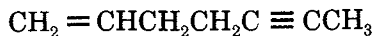


1-bromo-5-methyl-3-hexyne

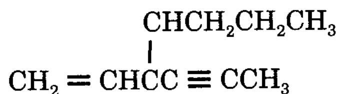
Những hợp chất vừa chứa liên kết đôi C=C và liên kết ba C≡C trong phân tử được gọi tên là *–enyne*. Cần lưu ý chọn mạch chính là mạch carbon đồng thời chứa cả hai liên kết không no này. Đánh số carbon từ đầu mạch chính sao cho liên kết không no có số thứ tự nhỏ nhất, bất kể đó là liên kết đơn hay liên kết đôi. Trong trường hợp đánh số carbon từ hai đầu mạch chính đều cho kết quả như nhau, liên kết đôi sẽ ưu tiên nhận số thứ tự nhỏ nhất.



5-hepten-1-yne



1-hepten-5-yne



3-butyl-1-hexen-4-yne



1-hexen-5-yne

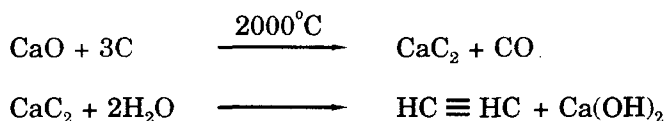


2-hexen-4-yne

7.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

7.3.1 Đi từ calcium carbide (canxi cacbua) CaC_2 và methane

Acetylene được tìm ra vào năm 1836. Đến cuối thế kỷ 19, acetylene được sản xuất trên quy mô lớn, đi từ nguồn nguyên liệu là đá vôi và than đá. Từ nguồn nguyên liệu này người ta sản xuất ra CaO và than cốc. Phản ứng giữa CaO và than cốc được thực hiện trong lò điện ở nhiệt độ 2000°C, tạo thành sản phẩm là CaC_2. Thủy phân CaC_2 sẽ thu được acetylene. Tuy nhiên, acetylene sản xuất theo phương pháp này sẽ lẫn nhiều tạp chất như H_2S, NH_3, PH_3... và đây là các hợp chất gây mùi cho sản phẩm acetylene.



$$CaO + 3C \xrightarrow{2000^\circ C} CaC_2 + CO$$

$$CaC_2 + 2H_2O \longrightarrow HC \equiv HC + Ca(OH)_2$$

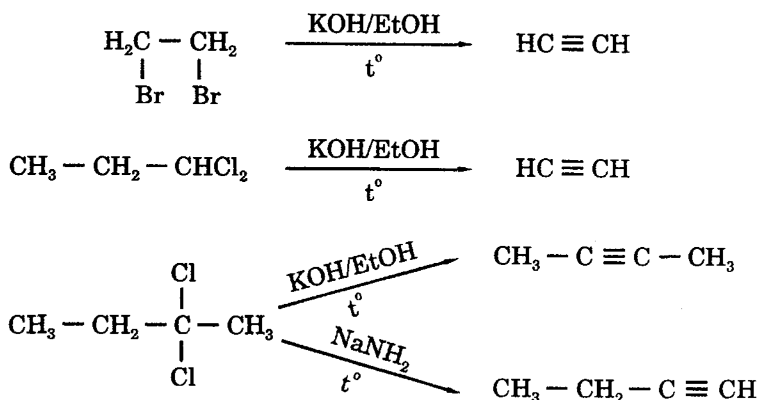
Ngoài ra, trong công nghiệp, acetylene còn được sản xuất bằng cách oxy hóa một phần methane. Methane được nhiệt phân ở nhiệt độ cao, khoảng 1500°C trong khoảng thời gian rất ngắn (khoảng 0,1s) với sự có mặt của một lượng nhỏ oxygen.



$$6CH_4 + O_2 \xrightarrow{1500^\circ C} 2HC \equiv HC + 2CO + 10H_2$$

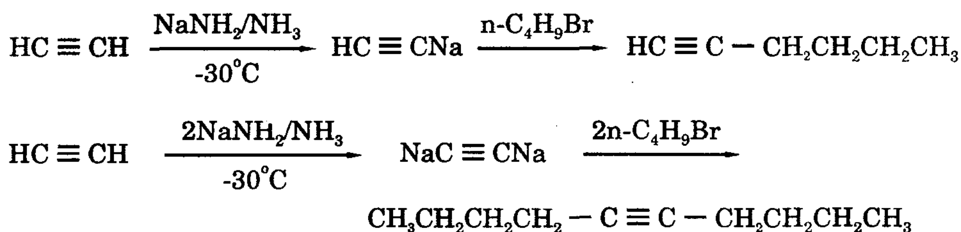
7.3.2 Đi từ dẫn xuất dihalogen

Các alkyne có thể được điều chế từ các dẫn xuất dihalogen của alkane bằng phản ứng tách loại hai phân tử HX. Phản ứng tách loại này có thể được thực hiện với tác nhân KOH trong ethanol hoặc $NaNH_2$ ở nhiệt độ khoảng 150÷200°C. Khi thực hiện phản ứng tách loại bằng tác nhân KOH trong ethanol, có xu hướng thu được alkyne giữa mạch. Ngược lại khi sử dụng tác nhân $NaNH_2$, sẽ thu được alkyne đầu mạch. Cần lưu ý là các akyne đầu mạch có tính acid, tác dụng được với $NaNH_2$ tạo muối natri, do đó cần sử dụng lượng dư $NaNH_2$. Sau đó thủy phân muối natri này trong môi trường acid để thu được alkyne tương ứng.



7.3.3 Alkyl hóa dẫn xuất natri, lithinium hay cơ magnesium của acetylene

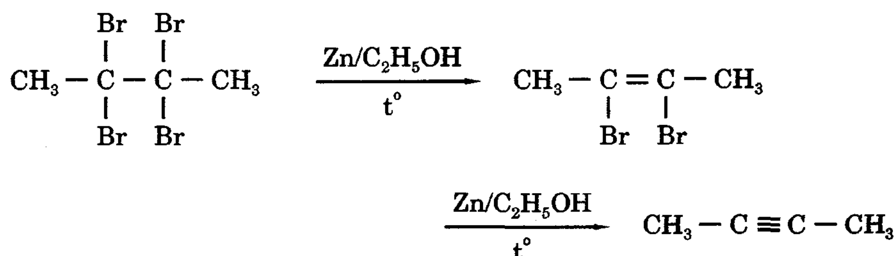
Muối acetylide của acetylene với natri, lithinium hay magnesium là một base mạnh và đồng thời cũng là một tác nhân ái nhân mạnh. Các tác nhân này có thể tham gia phản ứng với các dẫn xuất alkyl halide (alkyl halogenua) bậc một để tạo thành alkyl có mạch carbon dài hơn. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử. Các dẫn xuất akyl halide bậc hai và bậc ba sẽ cho phản ứng tách loại là chủ yếu.



7.3.4 Đi từ dẫn xuất tetrahalogen

Các dẫn xuất tetrahalogen của alkane, trong đó bốn nguyên tử halogen liên kết trực tiếp với hai nguyên tử carbon kề nhau, có thể tham gia phản ứng tách loại bằng cách đun nóng với tác nhân Zn trong ethanol. Phản ứng lần lượt tách hai nguyên tử halogen tạo thành dẫn xuất của alkene, sau đó tiếp tục tách hai nguyên tử halogen còn lại để tạo thành alkyne tương ứng. Phản ứng này không có ý nghĩa lớn về mặt điều chế alkyne, do muốn có các dẫn xuất

tetrahalogen, phải đi từ alkyne tương ứng. Tuy nhiên, phản ứng này được sử dụng để bảo vệ liên kết ba khi muốn thực hiện một phản ứng khác tại một nhóm chức khác trong phân tử. Lúc đó, liên kết ba được bảo vệ bằng cách phản ứng với halogen dư để tạo dẫn xuất tetrahalogen, sau đó liên kết ba sẽ được tái tạo bằng phản ứng tách loại với tác nhân Zn trong ethanol.



7.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Bảng 7.1 *Các hằng số vật lý cơ bản của alkyne*

Tên	Công thức	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Tỷ trọng
Acetylene	HC≡CH	-82	-75	---
Propyne	$HC\equiv CCH_3$	-101,5	-23	---
1-Butyne	$HC\equiv CCH_2CH_3$	-122	9	---
1-Pentyne	$HC\equiv C(CH_2)_2CH_3$	-98	40	0,695
1-Hexyne	$HC\equiv C(CH_2)_3CH_3$	-124	72	0,719
1-Heptyne	$HC\equiv C(CH_2)_4CH_3$	-80	100	0,733
1-Octyne	$HC\equiv C(CH_2)_5CH_3$	-70	126	0,747
1-Nonyne	$HC\equiv C(CH_2)_6CH_3$	-65	151	0,763
1-Decyne	$HC\equiv C(CH_2)_7CH_3$	-36	182	0,770
2-Butyne	$CH_3C\equiv CCH_3$	-24	27	0,694
2-Pentyne	$CH_3C\equiv CCH_2CH_3$	-101	55	0,714
3-Methyl-1-butyne	$HC\equiv CCH(CH_3)_2$	---	29	0,665
2-Hexyne	$CH_3C\equiv C(CH_2)_2CH_3$	-92	84	0,730
3-Hexyne	$CH_3CH_2C\equiv CCH_2CH_3$	-51	81	0,725
3,3-Dimethyl-1-butyne	$HC\equiv CC(CH_3)_3$	-81	38	0,669
4-Octyne	$CH_3(CH_2)_2C\equiv C(CH_2)_2CH_3$	---	131	0,748
5-Decyne	$CH_3(CH_2)_3C\equiv C(CH_2)_3CH_3$	---	175	0,769

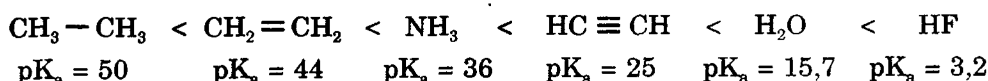
Các alkyne có độ phân cực thấp, có tính chất vật lý tương tự như các alkene và alkane tương ứng. Alkyne không tan trong nước, tan được trong các dung môi hữu cơ thông thường có độ phân cực thấp như benzene, ether, CCl_4... Các alkyne nhẹ hơn nước (tỷ trọng < 1), có nhiệt độ sôi tăng dần theo sự tăng chiều dài mạch carbon. Nhìn chung, các alkyne có nhiệt độ sôi cao hơn và tỷ trọng lớn hơn so với các alkene có chiều dài mạch carbon tương đương. Các alkyne có liên kết ba đầu mạch thường có nhiệt độ sôi cao hơn và có tỷ trọng lớn hơn so với các alkyne có liên kết ba giữa mạch. Bảng 7.1 cho biết một số hằng số vật lý cơ bản của các alkyne thường gặp.

7.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

7.5.1 Phản ứng của alkyne đầu mạch

Acetylene không có khả năng làm đỏ giấy quỳ tím, tuy nhiên có khả năng phản ứng được với một số base mạnh để thể hiện tính acid của nó. Acetylene (pK_a = 25) có tính acid yếu hơn nước (pK_a = 15,7), tuy nhiên mạnh hơn NH_3 (pK_a = 36) rất nhiều. So với ethylene (pK_a = 44) và ethane (pK_a = 50), tính acid của acetylene cũng mạnh hơn rất nhiều lần. Cần lưu ý là giá trị pKa càng nhỏ, nghĩa là hằng số phân ly H^+ càng lớn, tính acid sẽ càng mạnh. Acid càng mạnh thì base liên hợp với nó càng yếu. Ví dụ, so sánh tính acid và tính base của các base liên hợp tương ứng của một số chất được sắp xếp theo trật tự dưới đây.

Tính acid:



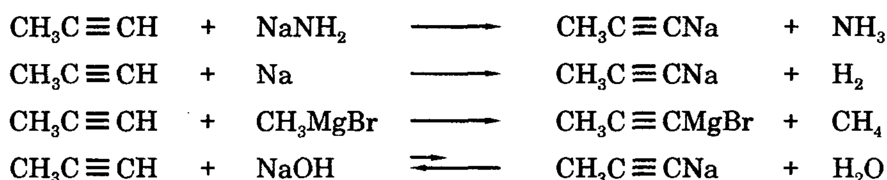
Tính base:



Tính acid của acetylene mạnh hơn ethylene và ethane có thể được giải thích dựa vào mức độ lai hóa của các nguyên tử carbon tương ứng. Nguyên tử carbon trong acetylene ở trạng thái lai hóa sp, tức là chứa 50% s, trong khi đó nguyên tử carbon của ethylene ở trạng thái lai hóa sp^2 (chứa 33% s) và nguyên tử carbon của ethane ở trạng thái lai hóa sp^3 (chứa 25% s). Trong trạng thái lai hóa sp, bản chất orbital s lớn nhất, do đó các điện tử của liên kết C-H sẽ được phân bố gần với

hạt nhân của carbon hơn, tức là nguyên tử hydrogen dễ được tách ra ở dạng proton H^+ hơn so với trường hợp ethylene và ethane. Như vậy có thể nói độ âm điện của các nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa sp > trạng thái lai hóa sp^2 > trạng thái lai hóa sp^3.

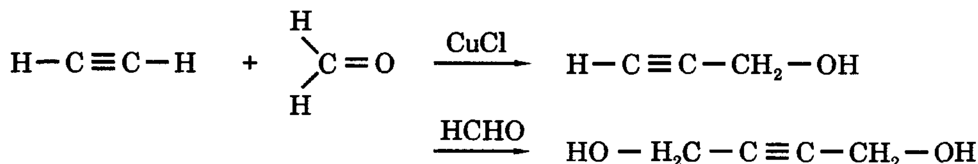
Để tách proton của một acid, cần phải sử dụng một base mạnh hơn base liên hợp của acid đó. Tức là base sử dụng phải mạnh hơn base được sinh ra. Do đó, để tách proton của acetylene hoặc các alkyne có liên kết ba đầu mạch, cần sử dụng base mạnh như $NaNH_2$. Lúc đó phản ứng sẽ hình thành một anion gọi là anion acetylide (acetylua) $CH\equiv C^-$, có tính base yếu hơn anion amide NH_2^-. Ngoài ra, acetylene hay alkyne có liên kết ba đầu mạch còn có khả năng phản ứng với Na hay các hợp chất cơ magnesium. Các base yếu hơn anion acetylide, ví dụ như OH^- không có khả năng phản ứng với acetylene hay các alkyne đầu mạch khác. Do tính base của anion amide NH_2^- yếu hơn tính base của các anion $CH_3–CH_2^-$ và $CH_2=CH^-$, anion amide không có khả năng tách proton từ alkene hay alkane.


$$CH_3C\equiv CH + NaNH_2 \longrightarrow CH_3C\equiv CNa + NH_3$$
$$CH_3C\equiv CH + Na \longrightarrow CH_3C\equiv CNa + H_2$$
$$CH_3C\equiv CH + CH_3MgBr \longrightarrow CH_3C\equiv CMgBr + CH_4$$
$$CH_3C\equiv CH + NaOH \rightleftharpoons CH_3C\equiv CNa + H_2O$$

Nguyên tử hydrogen của acetylene hay alkyne có liên kết ba đầu mạch còn có thể được thay thế dễ dàng bởi các kim loại nặng như Ag hay Cu, ngoài các kim loại kiềm. Các tác nhân phản ứng trong trường hợp này thường được hòa tan trong nước NH_3. Ví dụ, phản ứng giữa acetylene hoặc alkyne có liên kết ba đầu mạch với $[Ag(NH_3)_2]^+NO_3^-$ sẽ cho sản phẩm muối bạc không tan. Các phản ứng này thường được dùng để phân biệt alkyne có liên kết ba đầu mạch với các alkyne có liên kết ba giữa mạch do alkyne giữa mạch không tham gia phản ứng này. Cần lưu ý là các muối của alkyne với kim loại kiềm như $R-C\equiv CNa$ là muối có liên kết ion giữa anion $CH\equiv C^-$ và cation Na^+, trong khi đó các muối của kim loại nặng như $R–C\equiv C–Ag$ hay $R-C\equiv C–CuX$, $R–C\equiv C–MgX$ chỉ có liên kết cộng hóa trị C–Ag, C–Cu, C–Mg chứ không có liên kết ion.

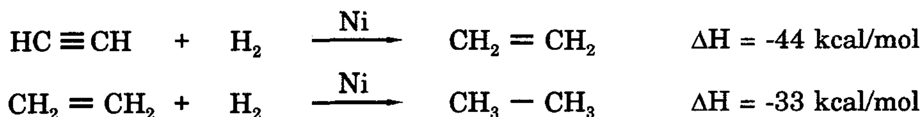

$$R-C\equiv C-H + [Ag(NH_3)_2]^+NO_3^- \longrightarrow R-C\equiv C-Ag + NH_4^+NO_3^- + NH_3$$

Ngoài ra, acetylene hay các alkyne có liên kết ba C≡C đầu mạch còn có khả năng tham gia phản ứng với các aldehyde với sự có mặt của xúc tác CuCl. Sản phẩm thu được là các alcohol chứa liên kết ba C≡C trong phân tử. Ví dụ phản ứng cộng hợp acetylene với một lượng dư formaldehyde HCHO cho sản phẩm là 1,4-butynediol. Đây là nguyên liệu cho quá trình tổng hợp tetrahydrofurane hay 1,3-butadiene trong công nghiiệp.



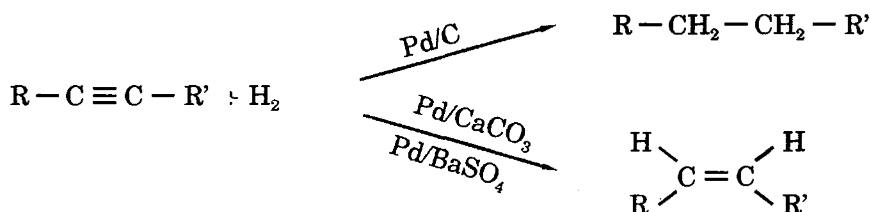
7.5.2 Phản ứng cộng hydrogen

Hydrogen có thể tham gia phản ứng cộng hợp vào các alkyne với sự có mặt của các xúc tác như platinum, palladium, nickel... ở dạng hạt mịn. Lúc đó hai phân tử hydrogen tham gia phản ứng tạo thành sản phẩm alkane tương ứng. Phản ứng xảy ra tương tự như phản ứng hydro hóa các alkene, đi qua giai đoạn tạo sản phẩm trung gian là alkene. Do phản ứng tỏa nhiệt mạnh nên không dừng lại ở giai đoạn tạo alkene được. Thực nghiệm cho thấy nhiệt của phản ứng hydro hóa lần thứ nhất (vào alkyne) lớn hơn nhiệt của phản ứng hydro hóa lần thứ hai (vào alkene). Ví dụ, xét trường hợp hydro hóa acetylene, nhiệt của phản ứng hydro hóa giai đoạn một là $\Delta H = -44$ *kcal/mol*, của giai đoạn hai là $\Delta H = -33$ *kcal/mol*.

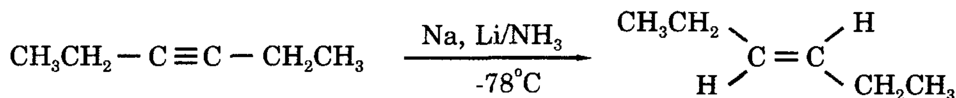


Phản ứng hydro hóa alkyne có khả năng dừng lại ở giai đoạn tạo alkene nếu sử dụng xúc tác đã được giảm hoạt tính một phần. Xúc tác được sử dụng nhiều nhất trong trường hợp này là xúc tác Lindlar, được điều chế bằng cách kết tủa palladium trên chất mang rắn là $CaCO_3$ hoặc $BaSO_4$ sau đó xử lý với $(CH_3COO)_2Pb$ và quinoline. Xúc tác palladium được xử lý như vậy sẽ có hoạt tính giảm xuống, thích hợp cho phản ứng hydro hóa alkyne thành alkene và phản ứng dừng lại ở giai đoạn tạo alkene. Lưu ý là phản ứng hydro hóa alkyne có

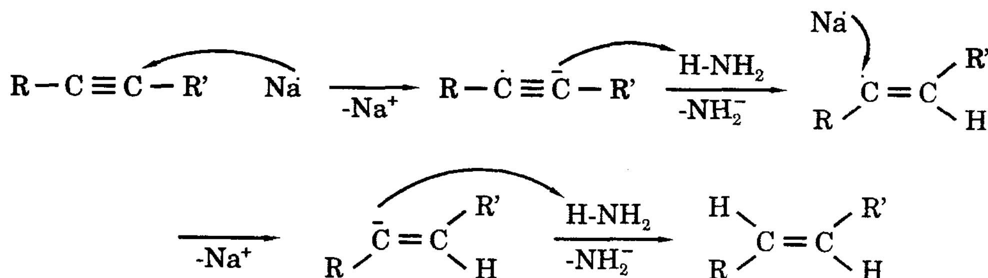
tính chọn lọc lập thể, sản phẩm trong trường hợp này chủ yếu là *cis*-alkene. Trong khi đó, nếu sử dụng xúc tác là palladium ở dạng hạt mịn phân tán trên chất mang là than hoạt tính thì phản ứng không dừng lại ở giai đoạn tạo alkene mà cho sản phẩm chính là alkane tương ứng.



Một phương pháp khác được dùng để chuyển hóa alkyne thành alkene là sử dụng Na hoặc Li trong NH_3 lỏng. Trong trường hợp alkyne có liên kết đôi giữa mạch, sản phẩm thu được là *trans*-alkene, hoàn toàn khác với sản phẩm alkene của phản ứng sử dụng xúc tác Lindlar. Do đó, từ cùng một nguồn nguyên liệu alkyne ban đầu, có thể điều chế được hai sản phẩm alkene khác nhau, tùy thuộc vào điều kiện thực hiện phản ứng.

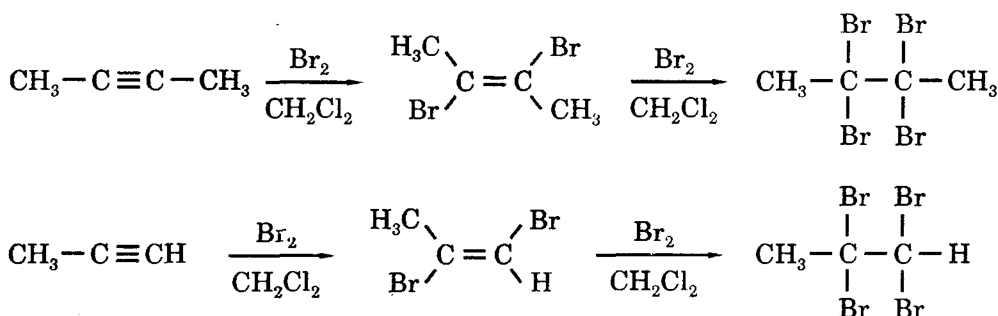


Cơ chế của phản ứng hydro hóa với tác nhân Na hay Li trong NH_3 lỏng được giải thích dựa trên sự dịch chuyển hai điện tử từ Na hay Li sang alkyne. Giai đoạn đầu tiên là sự dịch chuyển một điện tử từ orbital s của Na sang nguyên tử carbon sp của liên kết ba, hình thành một anion gốc tự do (radical anion). Anion gốc tự do có tính base rất mạnh, có thể tách một proton H^+ từ NH_3, hình thành *gốc tự do vinyl* (vinylic radical). Sau đó là giai đoạn chuyển một điện tử thứ hai từ Na sang gốc tự do này, hình thành anion vinyl. Anion này có tính base mạnh, sẽ tách một proton H^+ từ NH_3 để hình thành alkene. Anion vinyl có khả năng tồn tại ở đồng phân *cis*- và đồng phân *trans*-, tuy nhiên dạng *trans*- sẽ chiếm ưu thế do hai gốc alkyl trong dạng *trans*- ở xa nhau nhất. Do đó, sản phẩm thu được chủ yếu là *trans*-alkene.



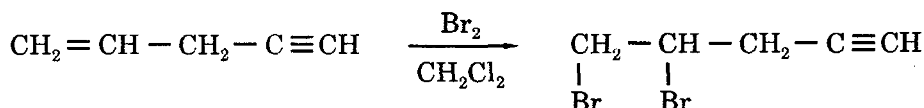
7.5.3 Phản ứng cộng halogen

Tương tự như alkene, các alkyne có khả năng tham gia phản ứng cộng với Cl_2 hay Br_2. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường, đi qua giai đoạn tạo carbocation trung gian bền nhất. Phản ứng cộng hợp Cl_2 hay Br_2 vào alkyne thường được thực hiện trong dung môi CH_2Cl_2 hay CCl_4. Hai nguyên tử halogen tấn công vào hai phía khác nhau của liên kết đôi (phản ứng cộng hợp theo kiểu *trans*-), do đó thu được sản phẩm trung gian là *trans*-alkene. Khi sử dụng một lượng dư halogen, phản ứng cộng hợp lần thứ hai xảy ra, thu được dẫn xuất tetrahalogen của alkane tương ứng.



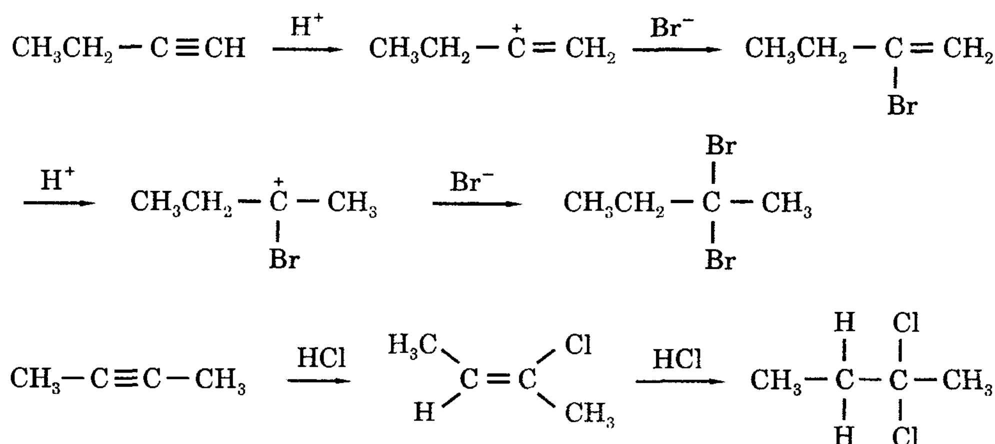
Khả năng cộng hợp ái điện tử của liên kết ba C≡C yếu hơn liên kết đôi C=C, do đó halogen tham gia phản ứng cộng vào alkyne khó khăn hơn so với alkene. Sự khác biệt về khả năng phản ứng giữa liên kết đôi và liên kết ba lớn đến mức có thể halogen hóa chọn lọc vào liên kết đôi của hợp chất enyne. Nếu liên kết đôi và liên kết ba của enyne không liên hợp với nhau, khi thực hiện phản ứng cộng với một lượng Br_2 vừa đủ, chỉ có liên kết đôi tham gia phản ứng. Thực nghiệm cho thấy rằng tốc độ phản ứng cộng Br_2 vào acetylene nhỏ hơn phản ứng của ethylene khoảng năm lần. Người ta giải thích sự khác biệt về

khả năng phản ứng cộng hợp ái điện tử của liên kết đôi và liên kết ba dựa trên sự khác biệt về độ âm điện của nguyên tử carbon lai hóa sp và sp^2. Nguyên tử carbon sp trong alkyne có độ âm điện lớn hơn, độ dài liên kết của C≡C ngắn hơn C=C, do đó các điện tử π được giữ chặt hơn bởi các nguyên tử carbon. Kết quả là khả năng cộng hợp ái điên tử vào alkyne khó hơn so với alkene.



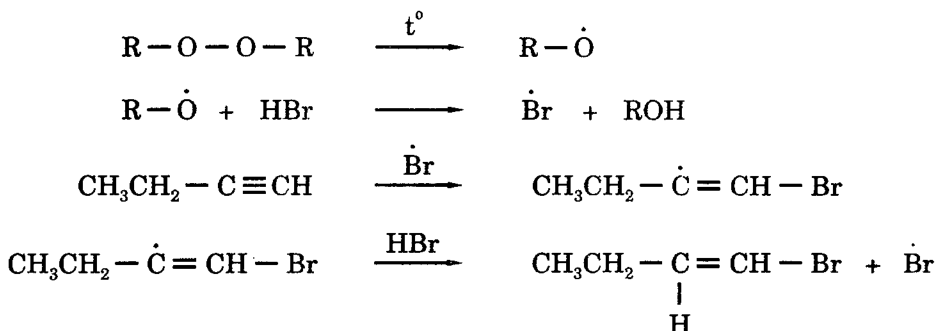
7.5.4 Phản ứng cộng hydrogen halide (hydro halogenua) HX

Tương tự như các alkene, các alkyne cũng tham gia phản ứng với các hydrogen halide (hydro halogenua) HX. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử, qua giai đoạn tạo cation trung gian bền hơn theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Nếu dùng một lượng vừa đủ HX, có thể dừng phản ứng ở giai đoạn tạo dẫn xuất halogen của alkene. Phản ứng cộng hợp kiểu *trans*-, do đó sẽ thu được sản phẩm *trans*-alkene. Nếu dùng một lượng dư HX, sẽ thu được dẫn xuất dihalogen (*geminal* - dihalide) của alkane tương ứng, trong đó hai nguyên tử halogen cùng liên kết trực tiếp với một nguyên tử carbon.



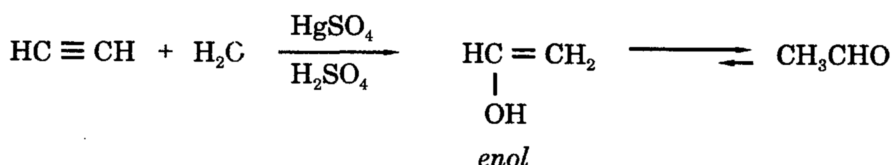
Nếu phản ứng cộng hợp HBr vào alkyne được thực hiện với sự có mặt của các peroxide hoặc các tác nhân sinh ra gốc tự do, phản ứng cộng hợp sẽ xảy ra theo cơ chế gốc tự do và thu được sản phẩm cộng

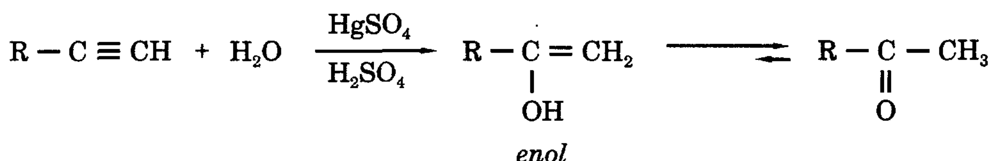
hợp ngược với quy tắc Markonikov. Tương tự như các phản ứng cộng hợp gốc tự do khác, phản ứng cộng hợp HBr vào alkyne xảy ra theo ba giai đoạn: khơi mào, phát triển mạch, và ngắt mạch. Khi có mặt peroxide, các gốc tự do brom sẽ hình thành và tấn công vào alkyne theo hướng tạo gốc tự do bền nhất. Trong phản ứng cộng hợp ái điện tử HBr vào alkyne, proton H^+ tấn công vào liên kết π trước. Ngược lại, trong phản ứng cộng hợp HBr vào alkyne theo cơ chế gốc tự do, gốc tự do brom tấn công vào liên kết π trước. Đó là nguyên nhân của việc hình thành sản phẩm cộng hợp trái với quy tắc Markonikov.



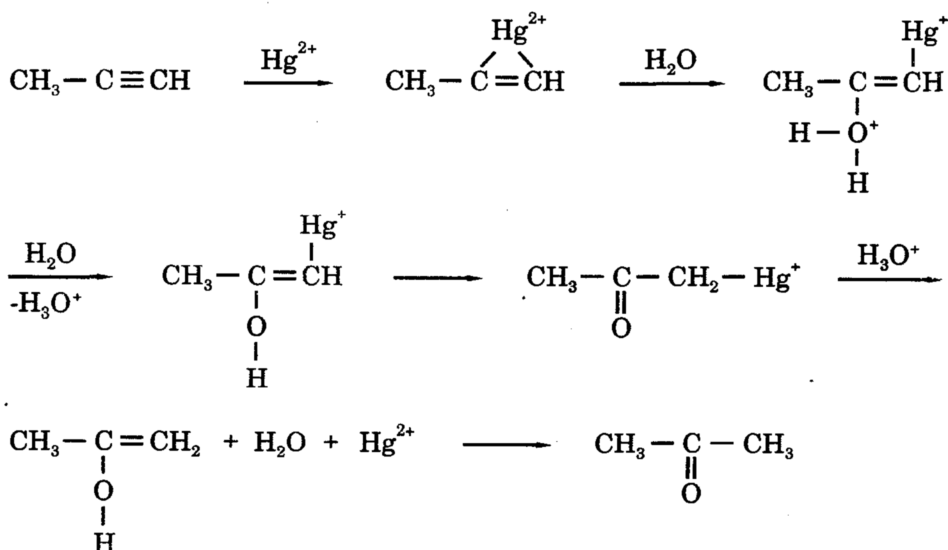
7.5.5 Phản ứng cộng nước

Các alkyne tham gia phản ứng cộng hợp nước với sự hiện diện của xúc tác $HgSO_4$ trong H_2SO_4 trước tiên tạo thành sản phẩm alcohol theo quy tắc cộng Markonikov. Tuy nhiên, alcohol này có nhóm –OH liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C (enol) nên không bền, sẽ chuyển hóa nhanh thành hợp chất carbonyl tương ứng. Quá trình chuyển hóa hợp chất enol thành hợp chất carbonyl tương ứng được gọi là quá trình tautomer hóa (*tautomerization*). Phản ứng của alkyne có liên kết ba giữa mạch thường có tốc độ lớn hơn phản ứng của alkyne đầu mạch. Do đó, trong nhiều trường hợp, phản ứng của alkyne có liên kết ba giữa mạch chỉ sử dụng xúc tác H_2SO_4, trong khi đó phản ứng của alkyne đầu mạch cần phải sử dụng xúc tác $HgSO_4$ trong H_2SO_4.



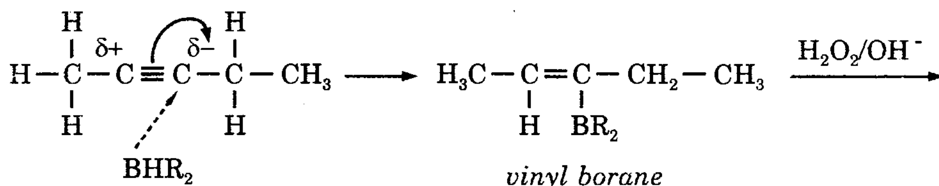


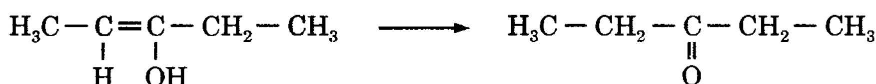
Cơ chế của phản ứng cộng hợp nước vào alkyne với xúc tác $HgSO_4$ trong H_2SO_4 được giải thích như sau: đầu tiên là giai đoạn tấn công của cation Hg^{2+} vào liên kết ba C≡C tạo thành cation vòng trung gian mercurinium. Sau đó là giai đoạn phân tử H_2O tấn công vào nguyên tử carbon mang nhiều nhóm thế trong liên kết ba, sau đó giải phóng một proton H^+ để hình thành hợp chất trung gian enol của Hg. Hợp chất enol này không bền, sẽ chuyển hóa nhanh thành hợp chất carbonyl của Hg. Tiếp theo là giai đoạn giải phóng cation Hg^{2+}, tạo thành hợp chất enol không chứa Hg, hợp chất này không bền nên sẽ chuyển hóa nhanh thành hợp chất carbonyl tương ứng. Tổng quát, có thể xem đây là một quá trình cộng hợp H_2O vào liên kết ba tuân theo quy tắc cộng Markonikov.



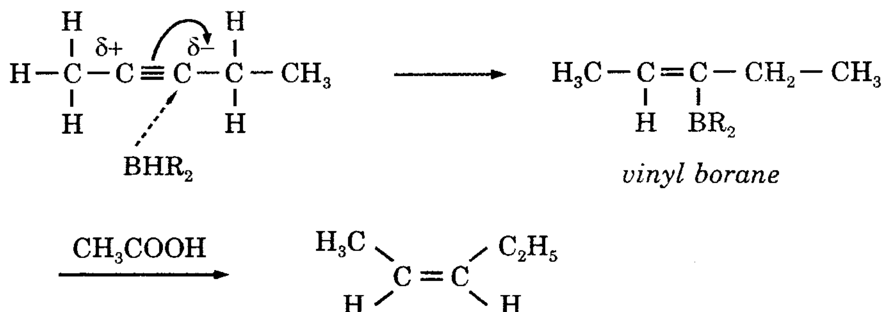
7.5.6 Phản ứng cộng hợp alkylborane

Tương tự như trường hợp alkene, các alkyne có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất borane, phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp (0°C). Các hợp chất borane có tính chất của một Lewis acid, tấn công vào nguyên tử carbon của liên kết ba C≡C có mật độ điện tử lớn hơn, cho sản phẩm trung gian là các hợp chất vinyl borane. Quá trình xảy ra tương tự như phản ứng hydrobo hóa - oxy hóa các alkene. Sau khi phản ứng kết thúc, nếu trong hỗn hợp phản ứng có mặt chất oxy hóa như H_2O_2 trong môi trường kiềm, sản phẩm trung gian vinyl borane sẽ bị oxy hóa thành các hợp chất enol (nhóm thế borane của sản phẩm trung gian được thay thế bằng nhóm –OH). Các enol không bền, sẽ chuyển hóa nhanh thành các hợp chất carbonyl tương ứng. Có thể xem đây là một quá trình cộng hợp H_2O vào alkyne ngược với quy tắc cộng Markonikov.

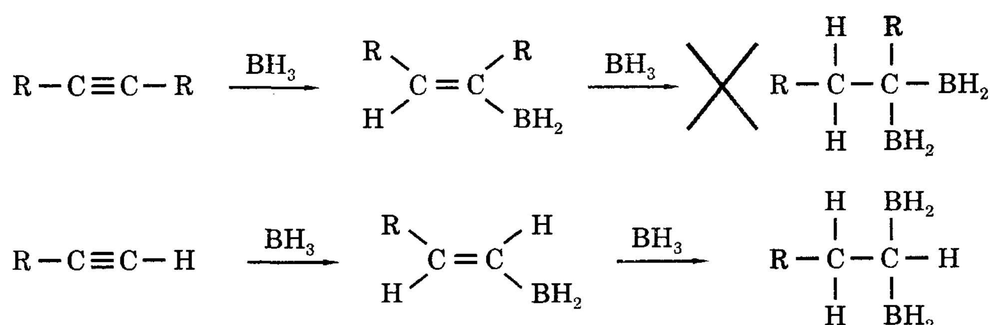




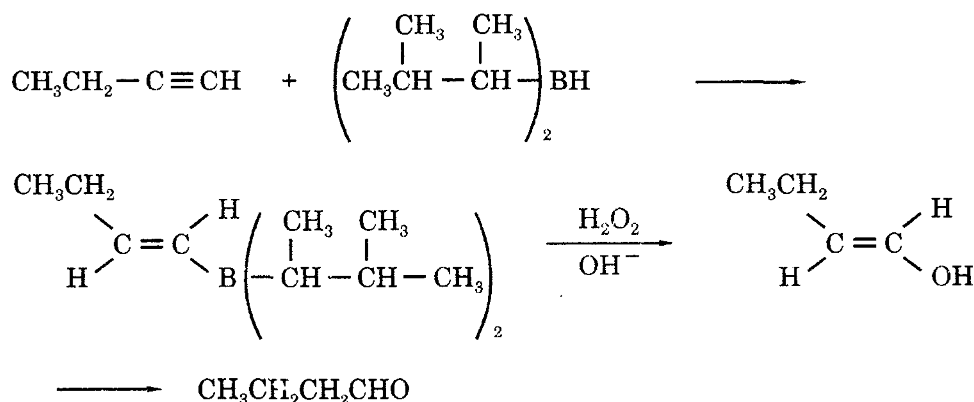
Nếu thủy phân sản phẩm trung gian vinyl borane trong môi trường acid, thường thực hiện ở nhiệt độ thấp (0°C), thì sẽ thu được sản phẩm là *cis*-alkene. Phản ứng có tính chất chọn lọc lập thể rõ ràng.



Cần lưu ý là nếu sử dụng tác nhân borane là B_2H_6 (dạng hoạt động của nó là boron hydride (bohydrua) BH_3), phải sử dụng một lượng BH_3 vừa đủ để phản ứng có thể dừng lại ở giai đoạn tạo alkene. Các alkyne có liên kết ba giữa mạch có khả năng dừng lại ở giai đoạn cộng một phân tử BH_3 để tạo vinyl borane do ảnh hưởng không gian của các nhóm thế. Tuy nhiên, đối với các alkyne có liên kết ba đầu mạch, sản phẩm trung gian vinyl borane có khả năng kết hợp với phân tử BH_3 thứ hai, do đó rất khó dừng phản ứng ở giai đoạn tạo alkene.

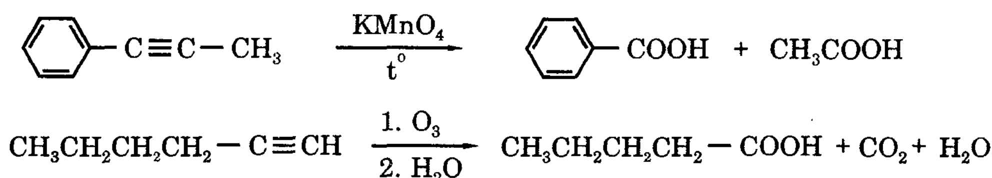


Để khắc phục hiện tượng này, thay vì sử dụng tác chất BH_3, người ta thường sử dụng một tác chất khác có tính chọn lọc hơn cho trường hợp các alkyne có liên kết ba đầu mạch, đó là diisoamyl borane. Sau khi phản ứng cộng hợp lần thứ nhất kết thúc và thu được sản phẩm trung gian là vinyl borane, do ảnh hưởng về mặt không gian của hai nhóm thế isoamyl, phân tử diisoamyl borane thứ hai không có khả năng tấn công vào sản phẩm trung gian vinyl borane.

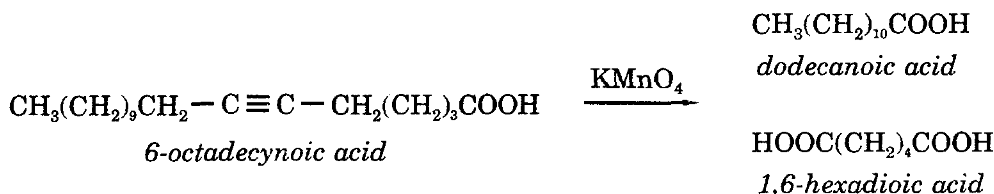


7.5.7 Phản ứng oxy hóa

Tương tự như alkene, các alkyne thường không bền với các tác nhân oxy hóa. Các tác nhân oxy hóa như ozone hoặc $KMnO_4$ đều có thể gây ra phản ứng oxy hóa cắt đứt mạch carbon tại liên kết ba C≡C. Sản phẩm của các quá trình này là hai carboxylic acid, riêng alkyne có liên kết ba C≡C đầu mạch sẽ cho sản phẩm là một carboxylic acid và CO_2 (thật ra là carbonic acid HOCOOH không bền). Phản ứng oxy hóa alkyne thường không có nhiều ý nghĩa về phương diện tổng hợp, do sản phẩm của quá trình này thường là một hỗn hợp nhiều chất, khó phân lập và tinh chế chúng.

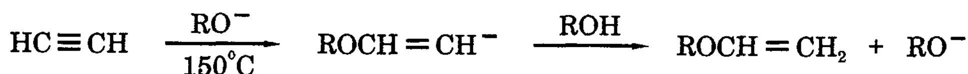


Các phản ứng oxy hóa cắt đứt liên kết ba của alkyne trước kia thường được sử dụng để xác định vị trí của liên kết ba trong phân tử, thông qua cấu trúc của sản phẩm carboxylic acid. Ví dụ, dựa vào sự có mặt của sản phẩm adipic acid (1,6-hexadioic acid) và lauric acid (dodecanoic acid) của quá trình oxy hóa bằng ozone, cũng có thể dự đoán sự có mặt của tariric acid (6-octadecynoic acid) trong nguyên liệu ban đầu. Tuy nhiên ngày nay, với sự phát triển của các phương pháp phân tích hiện đại như các phương pháp phổ, phương pháp oxy hóa xác định vị trí liên kết đôi không còn được sử dụng.

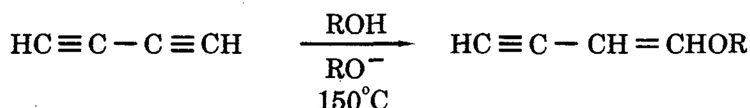


7.5.8 Phản ứng cộng hợp ái nhân vào alkyne

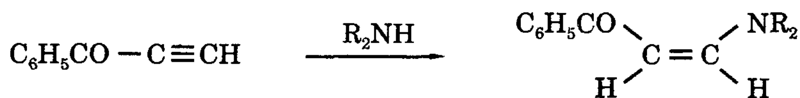
Thực nghiệm cho thấy rằng khác với trường hợp alkene, một số tác nhân ái nhân có khả năng tấn công vào liên kết ba C≡C của alkyne. Ví dụ, phản ứng cộng hợp ái nhân vào acetylene của alcohol ROH với sự có mặt của xúc tác RONa, tạo thành sản phẩm vinyl ether. Phản ứng đi qua giai đoạn tạo sản phẩm trung gian carbanion vinyl.

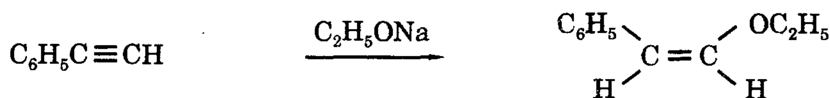


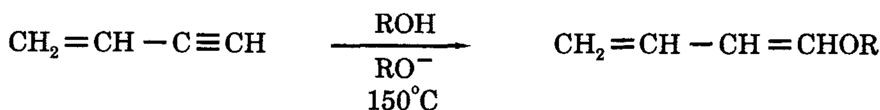
Mặc dù anion RO^- có tính base yếu hơn carbanion vinyl, và carbanion vinyl kém bền hơn, nhưng phản ứng vẫn xảy ra được do có sự hình thành liên kết C–O rất bền. Khi thay thế nguyên tử hydrogen của liên kết ba bằng các nhóm thế hút điện tử mạnh (theo các hiệu ứng –C, –I), phản ứng cộng hợp ái nhân vào liên kết ba sẽ dễ xảy ra hơn. Ví dụ, phản ứng cộng hợp ái nhân của ROH vào diacetylene xảy ra dễ dàng hơn so với trường hợp acetylene.



Ngoài ra, các tác nhân ái nhân khác như các amine cũng có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân vào các dẫn xuất của acetylene chứa nhóm thế hút điện tử mạnh. Các phản ứng này cũng có độ chọn lọc lập thể cao, là phản ứng cộng hợp kiểu *trans*-, tức là sẽ có khả năng thu được sản phẩm *cis*-alkene tương ứng. Khi trong phân tử vừa có liên kết đôi C=C và liên kết ba C≡C, các tác nhân ái nhân có xu hướng tấn công chọn lọc vào liên kết ba, nghĩa là khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của liên kết ba sẽ lớn hơn.



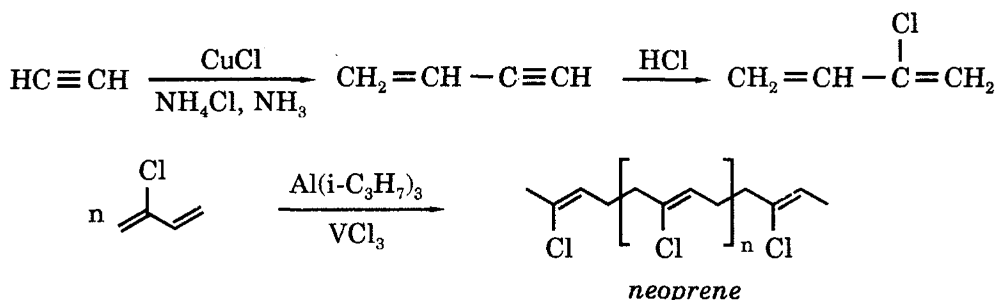




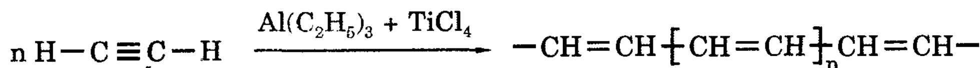
7.5.9 Phản ứng oligomer hóa, polymer hóa và một số ứng dụng của acetylene

Ở điều kiện thích hợp, acetylene và các dẫn xuất của acetylene có khả năng tham gia phản ứng oligomer hóa, tạo thành các sản

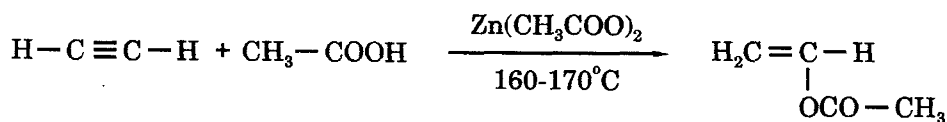
phẩm hydrocarbon không no, có thể là mạch hở hay mạch vòng, tùy vào điều kiện phản ứng. Ví dụ, dimer hóa acetylene với xúc tác CuCl trong môi trường NH_3 + NH_4Cl sẽ thu được sản phẩm dimer hóa là vinyl acetylene và sản phẩm phụ là divinyl acetylene (sản phẩm trimer hóa). Phản ứng giữa vinyl acetylene với HCl cho sản phẩm là chloroprene, đây là một monomer quan trọng, là nguyên liệu cho quá trình tổng hợp nên cao su neoprene.

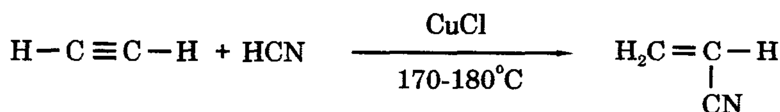


Polymer hóa acetylene sẽ thu được một polymer có chứa liên kết đôi C=C liên hợp trong phân tử là polyacetylene. Các liên kết đôi C=C liên hợp dọc theo sườn carbon làm cho polyacetylene có một tính chất đặc biệt, khác với các polymer khác, đó là một polymer có tính dẫn điện (conducting polymer). Phản ứng polymer hóa acetylene được thực hiện với sự có mặt của xúc tác phức Ziegler-Natta, $Al(C_2H_5)_3$ + $TiCl_4$, do hai nhà hóa học Karl Ziegler và Giulio Natta tìm ra vào năm 1953 (đoạt giải Nobel hóa học năm 1963).

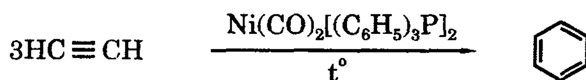


Bằng cách sử dụng các phản ứng cộng hợp các tác chất như HCl, HCN, CH_3COOH... vào acetylene, có thể thu được nhiều monomer quan trọng trong ngành công nghiệp sản xuất chất dẻo và sợi hóa học. Chẳng hạn, một số monomer quan trọng được sản xuất từ acetylene là vinyl chloride CH_2=CHCl, acrylonitrile CH_2=CHCN, vinyl acetate CH_2=$CHOCOCH_3$, vinyl ether CH_2=CHOR... là nguyên liệu để sản xuất các polymer thông dụng như polyvinyl chloride, polyvinyl ether, polyvinyl ester, polyacrylonitrile... Ví dụ ở Mỹ, mỗi năm sản xuất ra 3×10^9 tấn vinyl chloride làm nguyên liệu cho quá trình sản xuất nhựa PVC.





Bằng cách sử dụng phản ứng cộng hợp H_2O vào acetylene, có thể tổng hợp ra acetaldehyde, là nguyên liệu trung gian để sản xuất ra nhiều hóa chất quan trọng như acetic acid, ethyl acetate... Nhờ vào tính acid của acetylene và các dẫn xuất đầu mạch của nó, có thể chuyển hóa thành các muối acetylide (acetylua) của kim loại kiềm. Phản ứng của các muối acetylide này với các dẫn xuất alkyl halide (alkyl halogenua) được sử dụng để xây dựng bộ khung carbon của nhiều hợp chất quan trọng. Một ứng dụng quan trọng khác của acetylene là dùng để điều chế ra benzene, một hóa chất rất quan trọng của ngành hóa học. Đun acetylene trong sự có mặt của xúc tác là than hoạt tính hay phức của nickel như $Ni(CO)_2[(C_6H_5)_3P]_2$ sẽ thu được benzene.



Chương 8

CÁC HỢP CHẤT HYDROCARBON THƠM

8.1 CẤU TẠO CỦA BENZENE

Năm 1858, August Kekulé đề nghị là các nguyên tử carbon của benzene liên kết với nhau tạo thành cấu trúc chuỗi carbon có ba liên kết đôi, tương tự như cấu trúc của 1,3,5-hexatriene. Đến năm 1865, ông cho rằng sáu nguyên tử carbon của benzene liên kết với nhau tạo thành cấu trúc vòng, giống như cấu trúc giả định của 1,3,5-cyclohexatriene. Theo August Kekulé, benzene tồn tại ở hai dạng cân bằng với nhau và không thể tách hai dạng này ra khỏi nhau. Tương tự như vậy, sản phẩm thế 1,2-dibromobenzene cũng tồn tại ở hai dạng cân bằng không thể tách riêng thành hai chất riêng biệt.

Tuy nhiên, người ta nhận ra rằng benzene có tính chất hóa học hoàn toàn khác biệt với các hydrocarbon không no mạch hở alkene, alkyne cũng như các hydrocarbon không no mạch vòng như cyclohexene. Mặc dù trong phân tử có ba liên kết đôi, benzene không tham gia các phản ứng cộng đặc trưng của alkene, alkyne hay cyclohexene (thật ra benzene vẫn có thể tham gia một số phản ứng cộng một cách khó khăn trong điều kiện phản ứng khắc nghiệt). Ngược lại, benzene lại có thể tham gia phản ứng thế ái điện tử dễ dàng. Bảng 8.1. dưới đây tóm tắt sự khác biệt về tính chất hóa học của benzene và cyclohexene.

Một dữ liệu thực nghiệm khác cũng cho thấy benzene bền hơn cấu trúc giả định 1,3,5-cyclohexatriene. Nhiệt hydro hóa thực sự của benzene thấp hơn dự đoán cho cấu trúc giả định 1,3,5-cyclohexatriene. Trong nhiều trường hợp, nhiệt hydro hóa của một nối đôi vào khoảng 28÷30 *kcal*. Cyclohexene có nhiệt hydro hóa là 28,6 *kcal* và cyclohexadiene có nhiệt hydro hóa là 55,4 *kcal*, vào khoảng gấp đôi nhiệt hydro hóa của cyclohexene. Như vậy, nhiệt hydro hóa của 1,3,5-

cyclohexatriene được dự đoán là gấp ba lần lớn hơn cyclohexene, vào khoảng 85,8 *kcal*. Tuy nhiên, thực tế benzene có nhiệt hydro hóa chỉ là 49,8 *kcal*, thấp hơn dự đoán 36 *kcal*. Điều đó có nghĩa là benzene sẽ bền hơn cấu trúc 1,3,5-cyclohexatriene giả định. Tương tự như vậy, nhiệt đốt cháy của benzene là 789 *kcal/mol*, khác biệt 38 *kcal/mol* so với nhiệt đốt cháy tính được của 1,3,5-cyclohexatriene (827 *kcal/mol*).

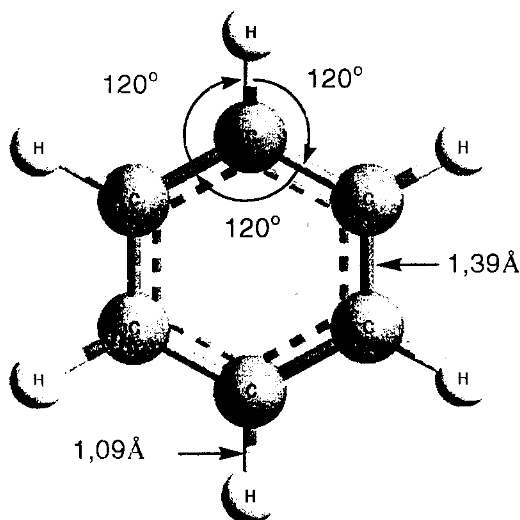
Bảng 8.1 *So sánh các phản ứng của benzene và cyclohexene*

Tác chất	Cyclohexene	Benzene
$KMnO_4$ (dung dịch nước, loãng, lạnh)	Bị oxy hóa nhanh chóng	Không cho phản ứng
Br_2/CCl_4 (trong bóng tối)	Cho phản ứng cộng nhanh	Không cho phản ứng
HI	Cho phản ứng cộng nhanh	Không cho phản ứng
H_2 + Ni	Bị hydro hóa nhanh ở nhiệt độ 20°C và áp suất 1,3atm	Bị hydro hóa chậm ở nhiệt độ 100÷200°C và áp suất 102atm

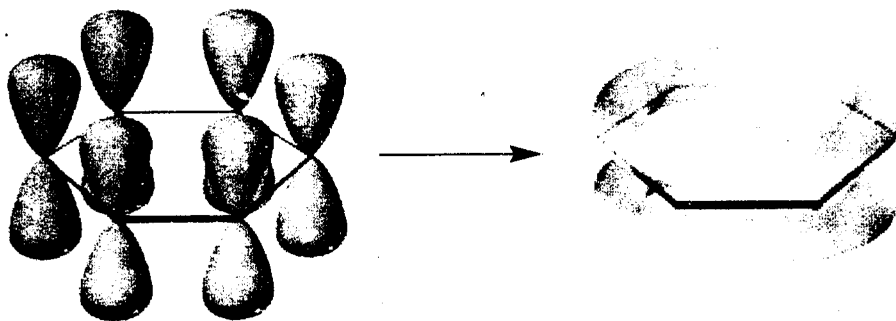
Mặt khác, nếu phân tử benzene có ba liên kết đôi và ba liên kết đơn riêng biệt như trong cấu trúc giả định 1,3,5-cyclohexatriene thì benzene phải có ba liên kết carbon-carbon ngắn (1,34Å) và ba liên kết carbon-carbon dài (1,48Å). Liên kết đôi C=C trong nhiều chất hữu cơ có độ dài khoảng 1,34Å. Liên kết đơn C–C sẽ dài hơn, ví dụ 1,53Å trong ethane, 1,50Å trong propylene hay 1,48Å trong 1,3-butadiene. Tuy nhiên, phương pháp nhiễu xạ tia X (XRD) và các phương pháp phân tích hóa lý đã chứng minh rằng phân tử benzene là hình lục giác phẳng, đều. Tất cả sáu liên kết carbon-carbon trong phân tử benzene là hoàn toàn bằng nhau và bằng 1,39Å, trung gian giữa liên kết đơn và liên kết đôi thông thường. Độ dài của sáu liên kết carbon-hydrogen là hoàn toàn như nhau và bằng 1,09Å. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) cũng cho thấy trong benzene chỉ có một tín hiệu cộng hưởng proton duy nhất là 7,27*ppm*, chứng tỏ sự đồng nhất của sáu nguyên tử hydrogen. Tất cả các góc liên kết đều hoàn toàn như nhau và bằng 120°.

Quan điểm hiện đại về cấu trúc thực sự của benzene được giải thích như sau: trong phân tử benzene, sáu nguyên tử carbon đều ở trạng thái lai hóa sp^2 gồm ba orbital lai hóa và một orbital p không

tham gia lai hóa. Tất cả ba orbital lai hóa sp^2 này đều tham gia xen phủ với các orbital lai hóa của hai nguyên tử carbon bên cạnh cũng như với orbital s của nguyên tử hydrogen để tạo thành ba liên kết σ: hai liên kết carbon-carbon và một liên kết carbon-hydrogen. Orbital p không tham gia lai hóa của mỗi nguyên tử carbon sẽ xen phủ với các orbital p không lai hóa của các nguyên tử carbon bên cạnh tạo thành một hệ thống mây điện tử π chung cho cả sáu nguyên tử carbon, tạo nên một hệ liên hợp điện tử cũng như tính thơm cho nhân benzene (H.8.1).



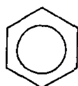
Hình 8.1 *Góc liên kết và độ dài liên kết trong benzene*

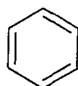


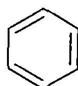
Hình 8.2 *Sự xen phủ của các orbital p tạo nên một hệ điện tử liên hợp trong vòng benzene trong đó các điện tử π được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử*

Cần lưu ý là sự xen phủ các orbital p của các nguyên tử carbon trong phân tử benzene để tạo ra các liên kết π khác với sự xen phủ các orbital p để tạo ra liên kết π trong alkene. Trong alkene, orbital p của một nguyên tử carbon tham gia liên kết đôi chỉ xen phủ với một orbital p của nguyên tử carbon còn lại, hay nói cách khác trong alkene chỉ có sự xen phủ về một phía của orbital p. Trong benzene, các orbital p của sáu nguyên tử carbon đều tham gia xen phủ cả về hai phía để tạo thành một hệ điện tử liên hợp. Như vậy, sáu điện tử π của vòng benzene là những điện tử chung cho tất cả các nguyên tử carbon trong hệ liên hợp, chứ không phải riêng của ba cặp liên kết đôi carbon-carbon như trong cấu trúc giả định 1,3,5-cyclohexatriene.

Ngày nay để biểu diễn cấu tạo của phân tử benzene, người ta thường dùng hình một lục giác đều chứa vòng tròn (I). Công thức (I) là lai hóa của hai công thức Kekulé (II) và (III). Các góc của vòng lục giác biểu diễn các nguyên tử carbon và các cạnh của vòng lục giác biểu diễn các liên kết σ giữa các nguyên tử carbon với nhau. Các nguyên tử hydrogen được hiểu sẽ liên kết trực tiếp vào các góc của vòng lục giác. Vòng tròn biểu diễn hệ thống mây điện tử π chung cho cả sáu nguyên tử carbon trong nhân benzene chứ không phải riêng của ba cặp liên kết đôi C=C. Tuy nhiên cần lưu ý rằng ngày nay, một trong hai công thức Kekulé (II) và (III) vẫn thường được dùng để biểu diễn công thức cấu tạo của vòng benzene, nhưng điều đó không có nghĩa là cấu trúc của benzene giống như cấu trúc giả định của 1,3,5-cyclohexatriene.


(I)


(II)


(III)

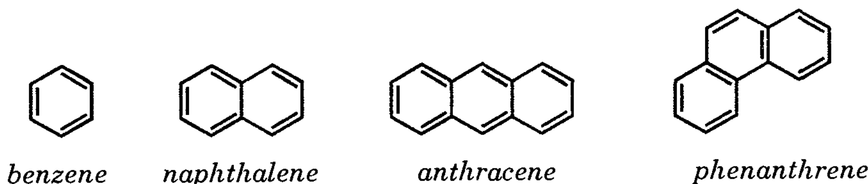
8.2 TÍNH THƠM - QUY TẮC HÜKEL

Theo định nghĩa, một hợp chất thơm là một hợp chất có cấu trúc và tính chất hóa học tương tự như benzene. Tuy nhiên, bên cạnh những hợp chất thơm có chứa vòng benzene, còn có nhiều hợp chất thơm có cấu trúc không hoàn toàn giống như benzene. Một cách tổng quát, hợp chất thơm là những hợp chất có độ không no cao, hay nói cách khác, có tỷ lệ carbon/hydrogen cao. Tuy nhiên lại không có phản

ứng cộng vào liên kết đôi đặc trưng của các hợp chất không no như alkene hay alkyne. Ngược lại, các hợp chất thơm lại có thể tham gia phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm dễ dàng, tương tự như trường hợp benzene. Ngoài ra, nhiệt hydro hóa và nhiệt đốt cháy của các hợp chất thơm thấp hơn so với các hợp chất hydrocarbon khác có số lượng nguyên tử carbon tương đương. Các phương pháp phân tích hóa lý cho thấy các hợp chất thơm thường là những hợp chất vòng phẳng hay gần phẳng có 5, 6 hay 7 cạnh.

Về phương diện cấu trúc điện tử, các hợp chất thơm phải chứa đám mây điện tử π được giải tỏa đều trên toàn bộ nhân thơm, nằm ở trên và ở dưới mặt phẳng phân tử. Hay nói cách khác, phân tử các hợp chất thơm phải có một hệ thống điện tử π liên hợp. Ngoài ra, hệ thống điện tử π này phải chứa số lượng điện tử π tuân theo quy tắc $4n + 2$ ($n = 0, 1, 2, 3, 4...$). Quy tắc này được gọi là quy tắc Hükel, do Erich Hükel đề nghị vào năm 1931. Như vậy, có nghĩa là chỉ có những vòng phẳng có 2, 6, 10, 18... điện tử π và các điện tử π này phải được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử mới có thể có tính thơm.

Benzene là nhân thơm có 6 điện tử π, ứng với $n = 1$ trong quy tắc Hükel, được gọi là *"lục bộ thơm"* (*aromatic sextet*). Ngoài ra, các hợp chất đa vòng chứa nhiều nhân benzene như naphthalene chứa 10 điện tử π (ứng với $n = 2$), anthracene chứa 14 điện tử π (ứng với $n = 3$), phenanthrene chứa 14 điện tử π (ứng với $n = 3$) cũng là những hợp chất thơm thường gặp.



Ngoài benzene và các chất đa vòng chứa nhiều nhân benzene, còn có một số hợp chất dị vòng hay ion có cấu trúc phẳng, số điện tử π phù hợp với quy tắc Hükel và hệ điện tử π được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử, nên vẫn có tính thơm. Ví dụ, anion cyclopentadienyl có sáu điện tử π, đôi điện tử của anion tham gia vào hệ liên hợp, và hệ điện tử π được giải tỏa trên toàn bộ hệ thống vòng phẳng, do đó có tính thơm. Điều này giải thích tạo sao cyclopentadiene lại có tính acid ($pK_a = 15$) mạnh hơn nhiều so với các hydrocarbon khác ($pK_a > 45$), do

việc mất một proton sẽ tạo ra một anion bền. Tương tự như vậy, cation cycloheptatrienyl có sáu điện tử π, cation cyclopropenyl có hai điện tử π, dianion cyclooctatetraenyl có 10 điện tử π cũng sẽ có tính thơm. Hình 8.3a biểu diễn cấu tạo của một số ion có tính thơm, hình 8.3b biểu diễn một số ion và gốc tự do không có tính thơm do số lượng điện tử π không phù hợp với quy tắc Hükel.

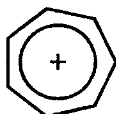
a)



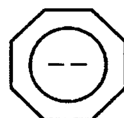
Cyclopropenyl cation



Cyclopropenyl anion



Cycloheptatrienyl cation



Cyclooctatetraenyl dianion

b)



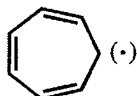
(+)

Cyclopentadienyl cation

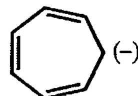


(•)

Cyclopentadienyl radical



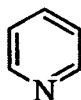
Cycloheptatrienyl radical



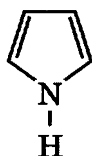
Cycloheptatrienyl anion

Hình 8.3 *Cấu tạo của một số ion có tính thơm (a), Một số ion, gốc tự do không có tính thơm (b)*

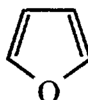
Đối với các hợp chất có chứa dị tố, pyridine cũng là một hợp chất thơm vòng sáu cạnh. Trong phân tử pyridine, nguyên tử nitrogen ở trạng thái lai hóa sp^2, một orbital p của nitrogen góp chung điện tử với các nguyên tử carbon để tạo thành một hệ điện tử π liên hợp trên toàn bộ phân tử. Đôi điện tử không liên kết sp^2 còn lại nằm trong mặt phẳng của vòng làm cho pyridine có tính base. Một số hợp chất dị vòng khác như pyrrol, furan, thiophene cũng là hợp chất thơm, trong đó đôi điện tử tự do của các nguyên tử dị tố như nitrogen, oxygen, lưu huỳnh cùng với các điện tử π của các liên kết đôi tạo thành một hệ điện tử liên hợp, được giải tỏa đều trên toàn bộ phân tử. Ví dụ:



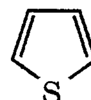
pyridine



pyrrole



furan



thiophene

8.3 DANH PHÁP

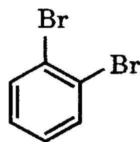
Hầu hết các hợp chất hydrocarbon thơm đều có tên thông thường. Do các tên gọi thông thường này được sử dụng thường xuyên, một số tên thông thường của hydrocarbon thơm sau đó được chấp nhận làm tên IUPAC. Để gọi tên các dẫn xuất của benzene theo IUPAC, người ta thường chọn cụm từ "*benzene*" làm tên gốc, sau đó lần lượt đặt tên các nhóm thế vào trước và viết liền với cụm từ "*benzene*". Một số trường hợp nhân benzene có các nhóm thế định chức như –CHO, –COOH, –OH, $-NH_2$... tên IUPAC của chúng được gọi theo cách gọi tên của các họ hợp chất tương ứng. Bảng 8.2 cho thấy tên thông thường và tên IUPAC của một số hydrocarbon thơm thường gặp.

Bảng 8.2 *Danh pháp của một số hydrocarbon thơm thường gặp*

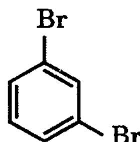
Cấu trúc	Tên thông thường	Tên IUPAC
CH_3	Toluene	Methylbenzene
CH_3, CH, CH_3	Cumene	Isopropylbenzene
CH_3, CH_3	o-xylene	1,2-dimethylbenzene
CH, CH_2	Styrene	Vinylbenzene
OCH_3	Anisole	Methoxybenzene

Cấu trúc	Tên thông thường	Tên IUPAC
C_6H_5–OH	Phenol	Benzenol
C_6H_5–NH_2	Aniline	Benzenamine
C_6H_5–C(=O)–OH	Benzoic acid	Benzenecarboxylic acid
C_6H_5–C(=O)–H	Benzaldehyde	Benzenecarbaldehyde
C_6H_5–C(=O)–CH_3	Acetophenone	Methyl phenyl ketone
OH, CH_3 (vị trí 1,2)	o-cresol	2-methylphenol

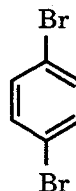
Khi đưa hai hay nhiều nhóm thế vào vòng benzene, cần phải đánh số thứ tự để chỉ vị trí của các nhóm thế, bắt đầu từ một nhóm thế. Vì khi trong nhân thơm đã có một nhóm thế, sự phân bố mật độ điện tử trên các nguyên tử carbon không giống nhau, nên nhóm thế thứ hai sẽ có khả năng thế vào vị trí khác nhau và sẽ cho ba đồng phân khác nhau. Người ta thường dùng các tiếp đầu ngữ *ortho-, meta-*, hay *para-* (lần lượt được viết tắt là *o-*, *m-*, hay *p-*) để gọi tên các đồng phân này. Ví dụ:



1,2-dibromobenzene
o-dibromobenzene



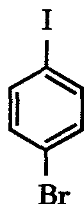
1,3-dibromobenzene
m-dibromobenzene



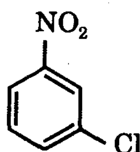
1,4-dibromobenzene
o-dibromobenzene

Khi một trong hai nhóm thế có thể tạo thành một dẫn xuất có tên riêng, dẫn xuất hai lần thế của benzene sẽ được xem là dẫn xuất của chất có tên riêng đó. Khi cả hai nhóm thế không tạo thành một dẫn xuất có tên riêng, hợp chất đó được xem là dẫn xuất hai lần thế của benzene và các nhóm thế được sắp xếp theo thứ tự bảng chữ cái. Cần lưu ý là nếu hai nhóm thế giống nhau, thì phải gọi theo tên dẫn xuất của benzene.

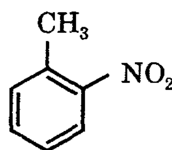
Ví dụ:



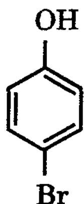
p-bromoiodobenzene



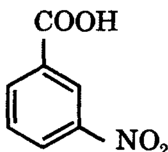
m-chloronitrobenzene



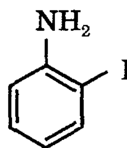
o-nitrotoluene



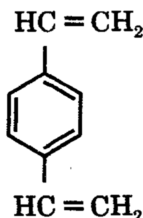
4-bromophenol



m-nitrobenzoic acid



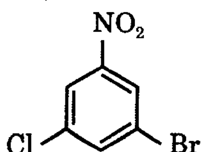
o-iodoaniline

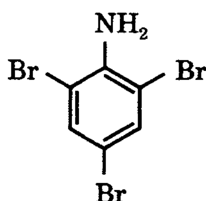


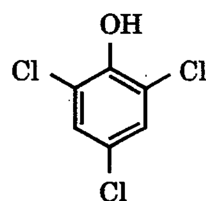
1,4-divinylbenzene hay p-divinylbenzene
không gọi là p-vinylstyrene

Đối với các dẫn xuất nhiều lần thế của benzene, thì đánh số thứ tự các nhóm thế để cho tổng số các chỉ số này phải nhỏ nhất. Các nhóm thế được sắp xếp theo thứ tự của bảng chữ cái, và nhóm thế đi sau cùng được hiểu là ở vị trí số 1 trong vòng benzene.

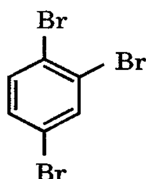
Ví dụ:

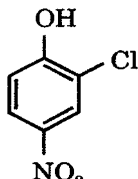


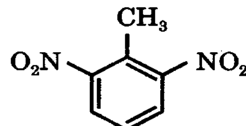




3-bromo-5-chloronitrobenzene *2,4,6-tribromoaniline* *2,4,6-trichlorophenol*

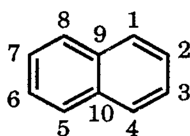




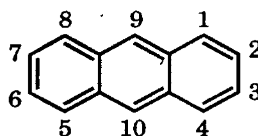


1,2,4-tribromobenzene *2-chloro-4-nitrophenol* *2,6-dinitrotoluene*

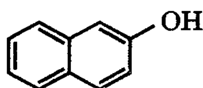
Đối với các vòng đa ngưng tụ như naphthalene hay anthracene, các dẫn xuất của chúng vẫn được gọi tên theo các quy tắc ở trên. Cần lưu ý việc đánh số thứ tự trong các vòng đa ngưng tụ được quy ước như sau đây, trong đó vị trí 1 và 2 còn có thể gọi là vị trí α và β trong các dẫn xuất một lần thế:



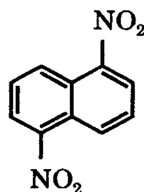
naphthalene



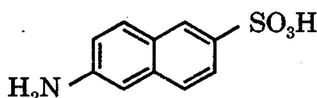
anthracene



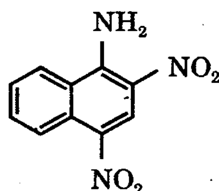
2-napthol hay β-naphthol



1,5-dinitronaphthalene

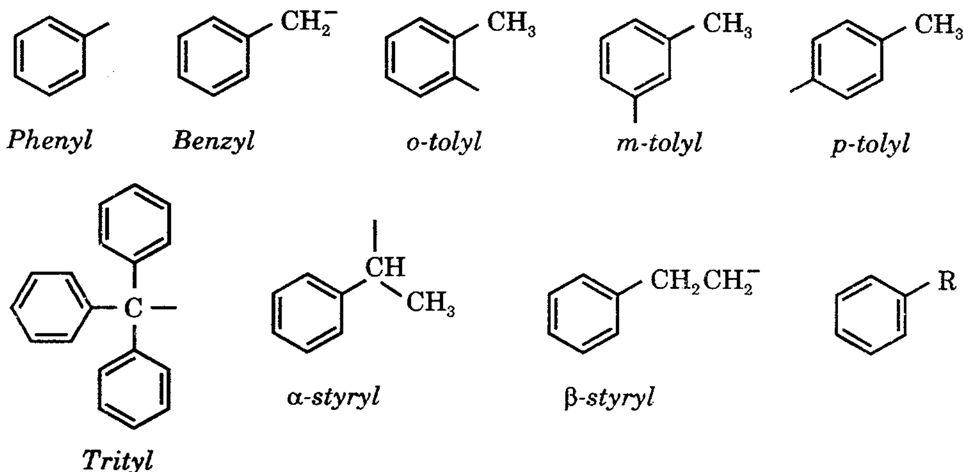


6-amino-2-naphthalenesulfonic acid



2,4-dinitro-1-naphthylamine

Khi tách một nguyên tử hydrogen ra khỏi phân tử hydrocarbon thơm, sẽ thu được một gốc hydrocarbon. Các gốc hydrocarbon thơm thường gặp là:



8.4 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

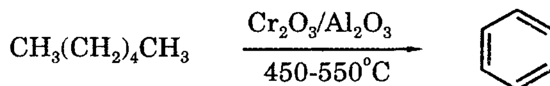
8.4.1 Đi từ nguồn thiên nhiên

Thông thường các hydrocarbon thơm ít được tổng hợp trong phòng thí nghiệm vì có thể thu được một lượng lớn các hợp chất này từ quá trình chưng cất dầu mỏ và nhựa than đá. Khi chưng cất nhựa than đá thì thu được các phân đoạn chứa hydrocarbon thơm với các thành phần như sau:

- *Phân đoạn 80÷170°C*: phần dầu nhẹ, chủ yếu là *o*-, *m*-, *p*-xylene. Ngoài ra còn có mặt một phần nhỏ các alkylbenzene mạch ngắn như ethylbenzene hay các hợp chất dị vòng có nitrogen.
- *Phân đoạn 170÷240°C*: phần dầu trung bình, chủ yếu là phenol. Ngoài ra còn có mặt *o*-, *m*-, *p*-cresol và naphthalene.
- *Phân đoạn 240÷270°C:* phần dầu nặng có chứa naphthalene.
- *Phân đoạn 270÷360°C*: phần dầu anthracene.
- *Phần cặn*: chủ yếu là than và các hydrocarbon ngưng tụ có trọng lượng phân tử lớn.

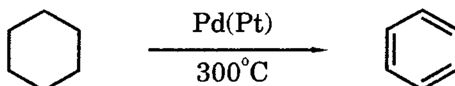
8.4.2 Đóng vòng và dehydro hóa alkane

Phân đoạn dầu mỏ C6-C8 có thể tham gia phản ứng đóng vòng và dehydro hóa tạo thành hydrocarbon thơm ở nhiệt độ cao (450÷550°C) khi có mặt các xúc tác như Cr_2O_3 hay các kim loại chuyển tiếp như palladium hay platinum.



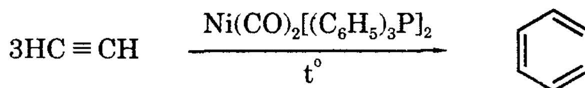
8.4.3 Dehydro hóa cycloalkane

Các cycloalkane có thể bị dehydro hóa ở nhiệt độ cao với sự có mặt của các xúc tác kim loại chuyển tiếp như palladium hay platinum tạo thành benzene hay các dẫn xuất của benzene.



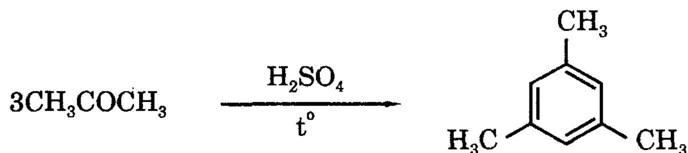
8.4.4 Đi từ acetylene

Đun acetylene trong sự có mặt của xúc tác là than hoạt tính hay phức của nickel nhu $Ni(CO)_2[(C_6H_5)_3P]_2$ sẽ thu được benzene.



8.4.5 Đi từ ketone

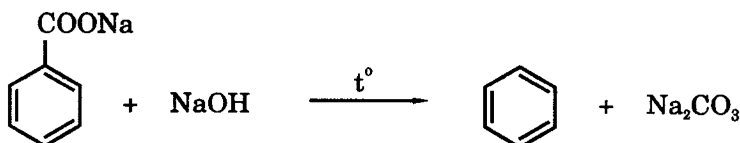
Đun acetone hay $RCOCH_3$ hoặc $C_6H_5COCH_3$ với sự có mặt của xúc tác sulfuric acid sẽ xảy ra phản ứng tách nước tạo dẫn xuất của benzene.



8.4.6 Nhiệt phân muối của benzoic acid

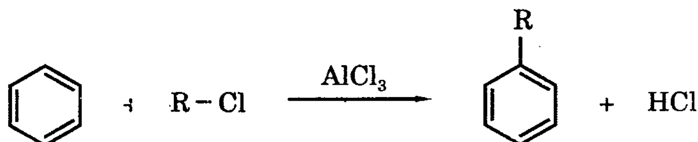
Đây là phương pháp điều chế benzene do Eilhardt Mitscherlich sử dụng lần đầu tiên vào năm 1834, chỉ 9 năm sau khi Michael Faraday lần đầu tiên phát hiện ra benzene (vào năm 1825). Do mối

quan hệ với benzoic acid, hydrocarbon điều chế lúc đó được đặt tên là benzin, sau đó đổi thành benzene và tên này được sử dụng cho đến ngày nay.



8.4.7 Điều chế alkylbenzene bằng phản ứng Friedel-Crafts

Phản ứng alkyl hóa benzene bằng dẫn xuất alkyl halide (alkyl halogenua) với sự có mặt của xúc tác $AlCl_3$ khan do Charles Friedel và James M. Crafts tìm ra vào năm 1877. Đây là phản ứng quan trọng dùng để gắn một hay nhiều gốc alkyl vào nhân thơm. Ngoài $AlCl_3$ khan, các acid Lewis hay Bronsted khác cũng có thể được sử dụng như $FeCl_3$, BF_3, HF, H_3PO_4... Ngoài dẫn xuất alkyl halide, có thể dùng alkene hay alcohol làm tác nhân alkyl hóa trong những phản ứng này. Phản ứng Friedel-Crafts sẽ được trình bày chi tiết trong phần tính chất hóa học của các hợp chất hydrocarbon thơm.



8.5 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Phần lớn các hợp chất hydrocarbon thơm là những chất lỏng có mùi đặc trưng. Ngoài ra, một số hydrocarbon thơm trọng lượng phân tử lớn tồn tại ở trạng thái rắn ở nhiệt độ phòng, cũng có mùi đặc trưng. Hầu hết các hydrocarbon thơm thông thường đều nhẹ hơn nước. Các hydrocarbon thơm phần lớn đều không phân cực hoặc phân cực kém, vì vậy tan tốt trong các dung môi hữu cơ không phân cực và tan rất ít trong nước. Mặt khác, các hydrocarbon thơm cũng có thể hòa tan được một số các hợp chất phân cực mà không thể hòa tan trong các dung môi không phân cực thông thường. Khả năng hòa tan này là do tương tác giữa hệ điện tử π và các liên kết phân cực của chất tan. Vì vậy, các hydrocarbon thơm được dùng rộng rãi làm dung môi trong công nghiệp cũng như trong phòng thí nghiệm.

Bảng 8.3 *Nhiệt độ nóng chảy, nhiệt độ sôi và tỷ trọng của một số hydrocarbon thơm*

Tên	**Công thức**	**Nhiệt độ nóng chảy** (°C)	**Nhiệt độ sôi** (°C)	**Tỷ trọng** (20°C)
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Benzene	C_6H_6	5,5	80	0,879
Toluene	$C_6H_5CH_3$	-95	111	0,866
o-xylene	1,2-$C_6H_4(CH_3)_2$	-25	144	0,880
m-xylene	1,3-$C_6H_4(CH_3)_2$	-48	139	0,864
p-xylene	1,4-$C_6H_4(CH_3)_2$	13	138	0,861
Hemimellitene	1,2,3-$C_6H_3(CH_3)_3$	-25	176	0,895
Pseudocumene	1,2,4-$C_6H_3(CH_3)_3$	-44	169	0,876
Mesitylene	1,3,5-$C_6H_3(CH_3)_3$	-45	165	0,864
Prehnitene	1,2,3,4-$C_6H_2(CH_3)_4$	-6,5	205	0,902
Isodurene	1,2,3,5-$C_6H_2(CH_3)_4$	-24	197	---
Durene	1,2,4,5-$C_6H_2(CH_3)_4$	80	195	---
Pentamethylbenzene	$C_6H(CH_3)_5$	53	231	---
Hexamethylbenzene	$C_6(CH_3)_6$	165	264	---
Ethylbenzene	$C_6H_5C_2H_5$	-95	136	0,867
n-propylbenzene	$C_6H_5CH_2CH_2CH_3$	-99	159	0,862
Cumene	$C_6H_5CH(CH_3)_2$	-96	152	0,862
n-Butylbenzene	$C_6H_5(CH_2)_3CH_3$	-81	183	0,860
Isobutylbenzene	$C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$	---	171	0,867
sec-Butylbenzene	$C_6H_5CH(CH_3)C_2H_5$	-83	173,5	0,864
tert-Butylbenzene	$C_6H_5C(CH_3)_3$	-58	169	0,867
p-Cymene	1,4-$CH_3C_6H_4CH(CH_3)_2$	-70	177	0,857
Biphenyl	$C_6H_5C_6H_5$	70	255	---
Diphenylmethane	$C_6H_5CH_2C_6H_5$	26	263	---
Triphenylmethane	$(C_6H_5)_3CH$	93	360	---

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1,2-Diphenylethane	$C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$	52	284	---
Styrene	$C_6H_5CH=CH_2$	-31	145	0,907
trans-Stilbene	trans-$C_6H_5CH=CHC_6H_5$	124	307	---
cis-Stilbene	cis-$C_6H_5CH=CHC_6H_5$	6	---	---
1,1-Diphenylethene	$(C_6H_5)_2C=CH_2$	9	277	1,02
Triphenylethene	$(C_6H_5)_2C=CHC_6H_5$	73	---	---
Tetraphenylethene	$(C_6H_5)_2C=C(C_6H_5)_2$	277	425	---
Phenylacetylene	$C_6H_5C\equiv CH$	-45	142	0,930
Diphenylacetylene	$C_6H_5C\equiv CC_6H_5$	62,5	300	---

Cần lưu ý là một thời gian dài trước đây, benzene thường được sử dụng làm dung môi một cách rộng rãi. Tuy nhiên sau đó người ta phát hiện ra rằng nồng độ benzene trong không khí chỉ cần thấp khoảng 1*ppm* cũng có khả năng gây ra bệnh bạch cầu, nên ngày nay benzene được dùng hạn chế hơn. Toluene do có tính chất dung môi hầu như tương tự benzene nhưng độc tính thấp hơn nhiều nên ngày nay được sử dụng thay cho benzene làm dung môi trong phòng thí nghiệm và trong công nghiệp.

Bảng 8.3 cho thấy nhiệt độ sôi, nhiệt độ nóng chảy và tỷ trọng của các hydrocarbon thơm thường gặp. Nhiệt độ sôi của chúng tăng theo trọng lượng phân tử. Khi tăng một nhóm CH_2 thì nhiệt độ sôi cũng tăng khoảng 20÷30°C, tương tự như các hydrocarbon khác. Nhiệt độ nóng chảy của chúng phụ thuộc không những vào trọng lượng phân tử mà còn phụ thuộc vào hình dạng phân tử, hay nói cách khác là phụ thuộc cấu trúc mạng lưới tinh thể. Điều này được thể hiện rõ ở các dẫn xuất hai lần thế. Trong ba đồng phân hai lần thế, đồng phân *para* thường có nhiệt độ nóng chảy cao hơn các đồng phân khác và có độ tan nhỏ nhất. Nguyên nhân của điều này là do đồng phân *para* có tính đối xứng, làm cho mạng lưới tinh thể có cấu trúc chặt chẽ hơn. Một hợp chất có mạng lưới tinh thể càng chặt chẽ thì sẽ có nhiệt độ nóng chảy càng cao và độ tan càng nhỏ.

8.6 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

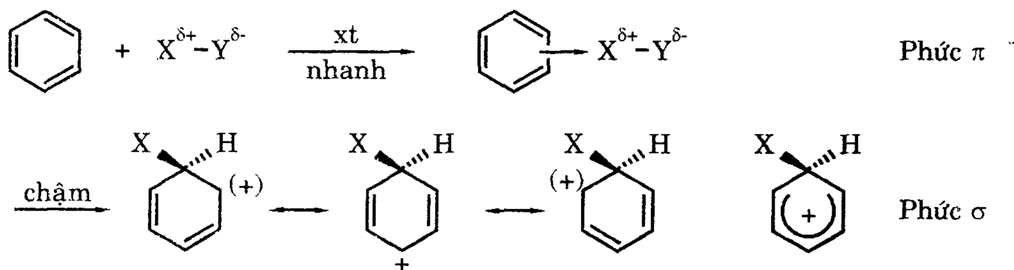
8.6.1 Phản ứng thế ái điện tử

Phần lớn các phản ứng thế ở các hợp chất hydrocarbon mạch thẳng là *phản ứng thế ái nhân* (*Nucleophilic Substitution* - SN). Tuy nhiên, các hợp chất hydrocarbon thơm có phản ứng đặc trưng là *phản ứng thế ái điện tử* (*Electrophilic Substitution* - SE) do mật độ điện tử trong nhân thơm thường cao. Các phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm thường gặp là phản ứng nitro hóa, phản ứng sulfo hóa, phản ứng halogen hóa, phản ứng alkyl hóa và acyl hóa Friedel-Crafts...

1- Cơ chế phản ứng

Phần lớn các phản ứng thế ở các hợp chất hydrocarbon mạch thẳng là phản ứng thế ái nhân. Tuy nhiên, các hợp chất hydrocarbon thơm có phản ứng đặc trưng là phản ứng thế ái điện tử do mật độ điện tử trong nhân thơm thường cao. Trong đó, tác nhân ái điện tử tấn công vào nhân thơm thường là một cation hay phần dương của một phân tử phân cực. Nhóm bị thế tách ra nhưng sẽ không mang theo đôi điện tử, hầu hết trong các trường hợp là proton H^+. Tác nhân ái điện tử có thể đi từ nhiều nguồn khác nhau và được hình thành bằng nhiều cách khác nhau. Tuy nhiên, các phản ứng này đều tuân theo một cơ chế chung, gồm có hai giai đoạn và là lưỡng phân tử:

a- Giai đoạn 1: tạo phức σ (*benzonium cation*), được mô tả như sau:

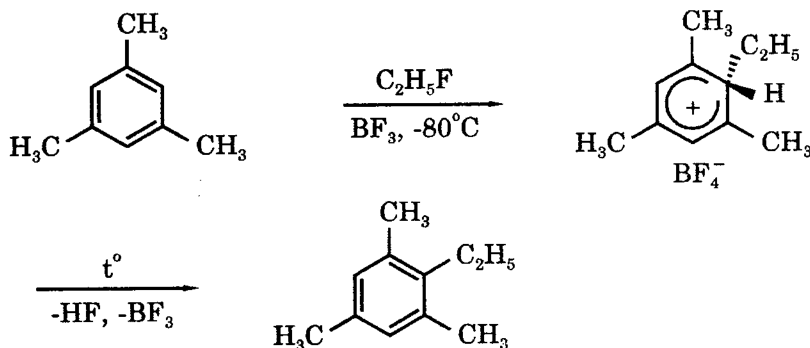


Tác nhân ái điện tử tấn công vào nhân thơm trước hết sẽ hình thành phức π không bền. Trong phức π, hệ điện tử π của nhân thơm vẫn được bảo toàn và chưa có liên kết cộng hóa trị giữa tác nhân ái điện tử và nguyên tử carbon của nhân thơm. Quá trình tạo thành cũng như phân hủy các phức π xảy ra nhanh hơn nhiều so với các giai đoạn

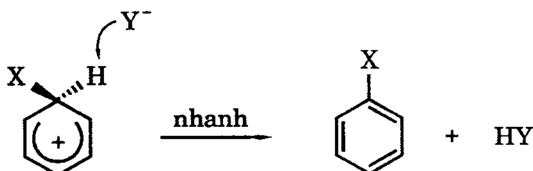
khác nên không có ảnh hưởng nhiều lên tốc độ phản ứng cũng như bản chất của sản phẩm được hình thành. Thông thường thì không thể cô lập được các phức π, tuy nhiên sự tồn tại của phức π được xác nhận bằng các phương pháp phân tích hóa lý.

Phức π sẽ chuyển hóa thành phức σ hay còn gọi là benzonium cation. Phức σ là sản phẩm trung gian không bền của phản ứng thế ái điện tử. Trong phức σ đã hình thành liên kết thực sự giữa tác nhân ái điện tử và một nguyên tử carbon của nhân thơm. Đó là một cation vòng không no, bốn điện tử π được phân bố trên năm orbital p của năm nguyên tử carbon vẫn ở trạng thái lai hóa sp^2. Nguyên tử carbon còn lại có tham gia liên kết với tác nhân ái điện tử chuyển sang trạng thái lai hóa sp^3, có cấu trúc tứ diện. Giai đoạn tạo phức σ là giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng thế ái điện tử.

Trong nhiều năm liên tiếp, người ta đã cố gắng tìm cách phân lập phức σ hay benzonium cation trung gian để chứng minh sự tồn tại của nó. Một phức σ đã được tìm ra, đó là sản phẩm trung gian của phản ứng thế của ethyl fluoride với mesitylene. Hợp chất trung gian này đã được cô lập và tách ra, có nhiệt độ nóng chảy là -15°C. Khi đun nóng hợp chất trung gian này, người ta thu được sản phẩm bình thường của phản ứng thế ái điện tử.

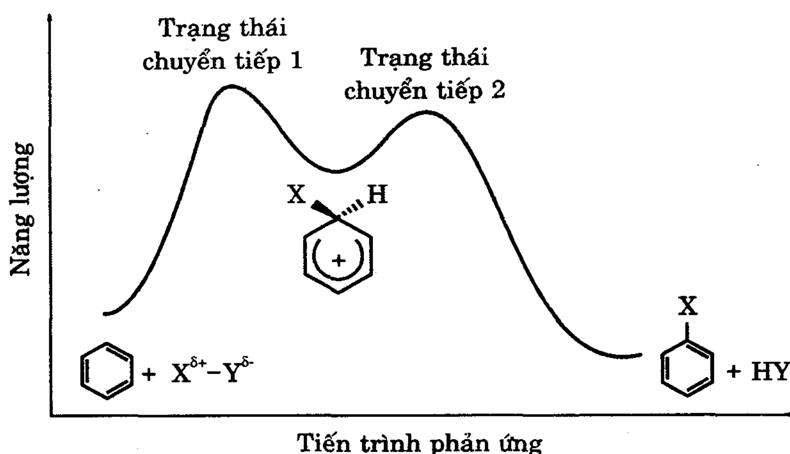


b- Giai đoạn 2: tách proton



Trong giai đoạn này, dưới tác dụng của tác nhân ái nhân, proton H^+ được tách ra tạo thành sản phẩm thế của phản ứng. Giai đoạn tạo phức σ ở trên có sự phá hủy tính thơm của vòng benzene. Ngược lại, giai đoạn tách proton H^+ sẽ tái tạo tính thơm của vòng benzene, tức là nguyên tử carbon tham gia liên kết với tác nhân ái điện tử sẽ chuyển từ trạng thái lai hóa sp^3 trong phức σ sang trạng thái lai hóa sp^2 của nhân thơm. Giai đoạn tách proton H^+ này xảy ra nhanh và không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của phản ứng thế ái điện tử.

Giản đồ năng lượng của phản ứng thế ái điện tử có thể được tóm tắt như hình 8.4 dưới đây:



Hình 8.4 *Giản đồ năng lượng của phản ứng thế ái điện tử*

2- *Khả năng phản ứng và quy luật thế*

Tốc độ và hướng của phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như cấu tạo của hợp chất thơm hay, nói cách khác, sẽ phụ thuộc vào bản chất của các nhóm thế có mặt trong nhân thơm, ngoài ra còn phụ thuộc vào cấu tạo của tác nhân ái điện tử cũng như phụ thuộc vào điều kiện phản ứng như xúc tác, nhiệt độ, dung môi... Trong phần này, sẽ tập trung trình bày ảnh hưởng của bản chất nhóm thế có mặt trong nhân thơm lên khả năng phản ứng cũng như tính chọn lựa hay quy luật thế vào nhân thơm. Các nhóm thế có mặt trong vòng benzene sẽ có ảnh hưởng lên sự phân bố điện tử trong nhân thơm, do đó sẽ có ảnh hưởng lên tốc độ phản ứng cũng như cả hướng tấn công của tác nhân ái điện tử vào nhân thơm.

Trong phản ứng thế ái điện tử, có sự tấn công của một cation hay phần dương của một phân tử phân cực vào nhân thơm, vì vậy nếu

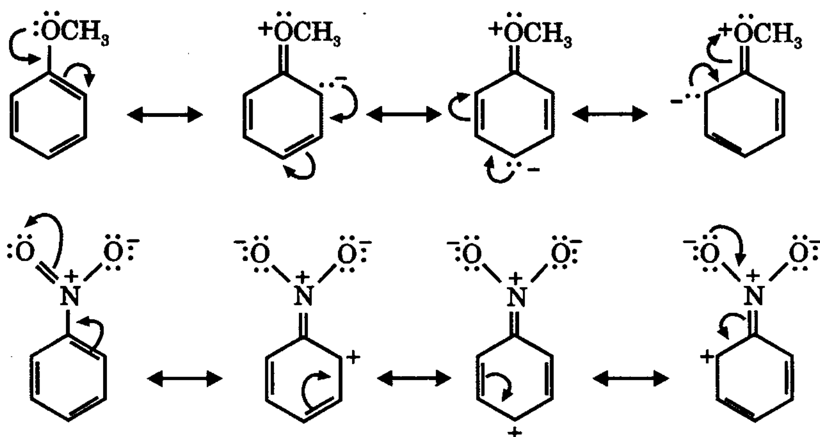
mật độ điện tử trong nhân thơm tăng lên thì tốc độ phản ứng sẽ tăng lên. Ngược lại, nếu mật độ điện tử trong vòng benzene giảm xuống thì tốc độ phản ứng sẽ giảm xuống so với benzene. Mặt khác, trong cơ chế phản ứng thế ái điện tử, giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tạo phức σ mang điện tích dương. Do đó, các nhóm thế đẩy điện tử (theo các hiệu ứng +I, +H, +C) sẽ làm giải tỏa điện tích dương của phức σ, làm ổn định phức σ, sẽ làm tăng tốc độ phản ứng. Ngược lại, nhóm thế hút điện tử (theo các hiệu ứng –I, –H, –C) sẽ làm giảm khả năng phản ứng.

Các nhóm thế đẩy điện tử (theo các hiệu ứng +I, +C, +H), còn gọi là nhóm thế tăng hoạt cho nhân thơm, sẽ định hướng nhóm thế thứ hai ưu tiên vào các vị trí *ortho-* và *para-* so với nhóm thế thứ nhất. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử (theo các hiệu ứng –I, –H, –C), còn gọi là nhóm thế giảm hoạt cho nhân thơm, sẽ định hướng nhóm thế thứ hai ưu tiên vào vị trí *meta-* so với nhóm thế thứ nhất. Riêng trường hợp nhóm thế là dãy halogen và một số các dẫn xuất thế Hα của toluene hay các dẫn xuất của styrene như cinnamic acid, là những nhóm thế giảm hoạt, tức là làm giảm tốc độ phản ứng so với benzene, nhưng vẫn định hướng nhóm thế thứ hai vào các vị trí *ortho-* và *para-*.

Sự định hướng của nhóm thế thứ hai vào nhân thơm có sẵn một nhóm thế như trên có thể được giải thích dựa vào sự phân bố mật độ điện tử giữa các nguyên tử carbon trong vòng benzene. Khi nhóm thế thứ nhất đẩy điện tử (theo các hiệu ứng +I, +C, +H), mật độ điện tử trong trong nhân benzene được tăng cường, trong đó các vị trí *ortho-* và *para-* được tăng cường nhiều hơn so với vị trí *meta-* nên tác nhân ái điện tử sẽ tấn công vào các vị trí *ortho-* và *para-*. Ngược lại, nếu nhóm thế thứ nhất hút điện tử (theo các hiệu ứng –I, –H, –C), mật độ điện tử trong nhân benzene giảm xuống, trong đó mật độ điện tử ở các vị trí *ortho-* và *para-* bị giảm nhiều nhất, nên tác nhân ái điện tử sẽ khó tấn công vào các vị trí *ortho-* và *para-*, tức là sẽ ưu tiên tấn công vào vị trí *meta-*.

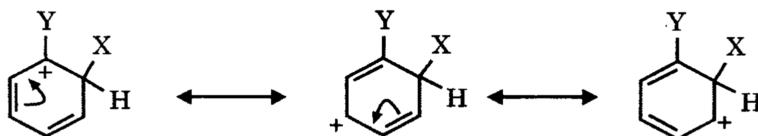
Ví dụ xét trường hợp nhân benzene chứa nhóm thế đẩy điện tử theo hiệu ứng liên hợp (+C) là nhóm $-OCH_3$. Mật độ điện tích âm ở các vị trí *ortho-* và *para-* trong trường hợp này cao hơn ở vị trí *meta-*. Ngược lại, nhân benzene chứa nhóm hút điện tử là nhóm $-NO_2$ sẽ làm

cho các vị trí *ortho-* và *para-* mang một phần điện tích dương, từ đó định hướng tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí *meta-*.

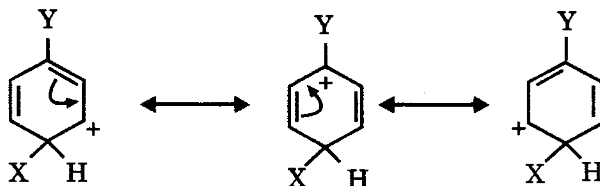


Sự định hướng của nhóm thế thứ hai vào vòng benzene cũng có thể được giải thích dựa vào độ bền của phức σ. Như đã nói ở trên, giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng thế ái điện tử là giai đoạn tạo phức σ mang điện tích dương. Nhóm thế thứ hai khi đi vào nhân thơm, sẽ định hướng sao cho điện tích dương của phức σ được giải tỏa nhiều nhất, tức là phức σ sẽ bền nhất.

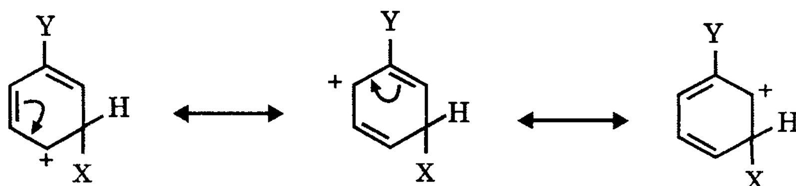
Phức σ của phản ứng thế vào vị trí *ortho-*:



Phức σ của phản ứng thế vào vị trí *para-*:

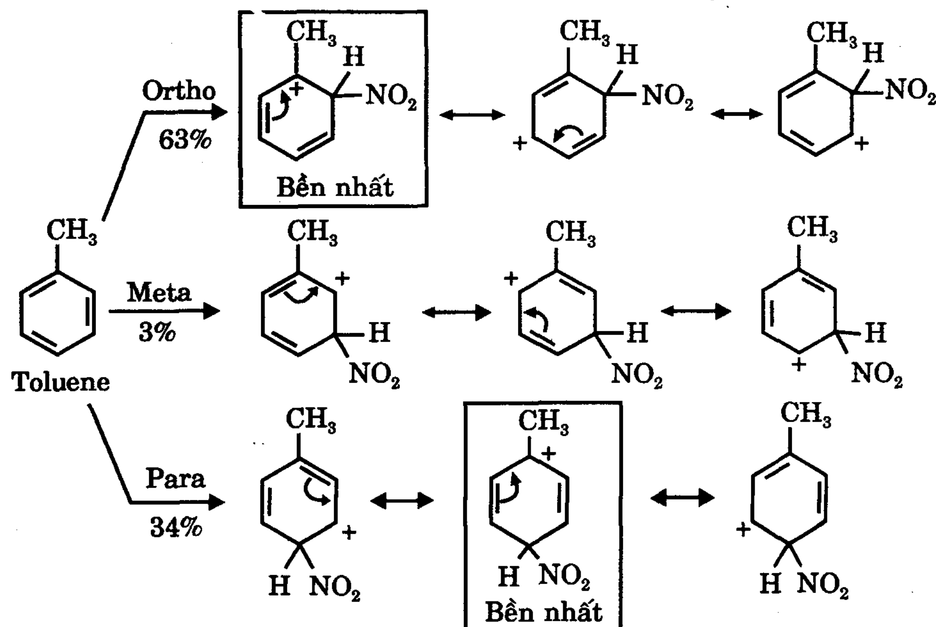


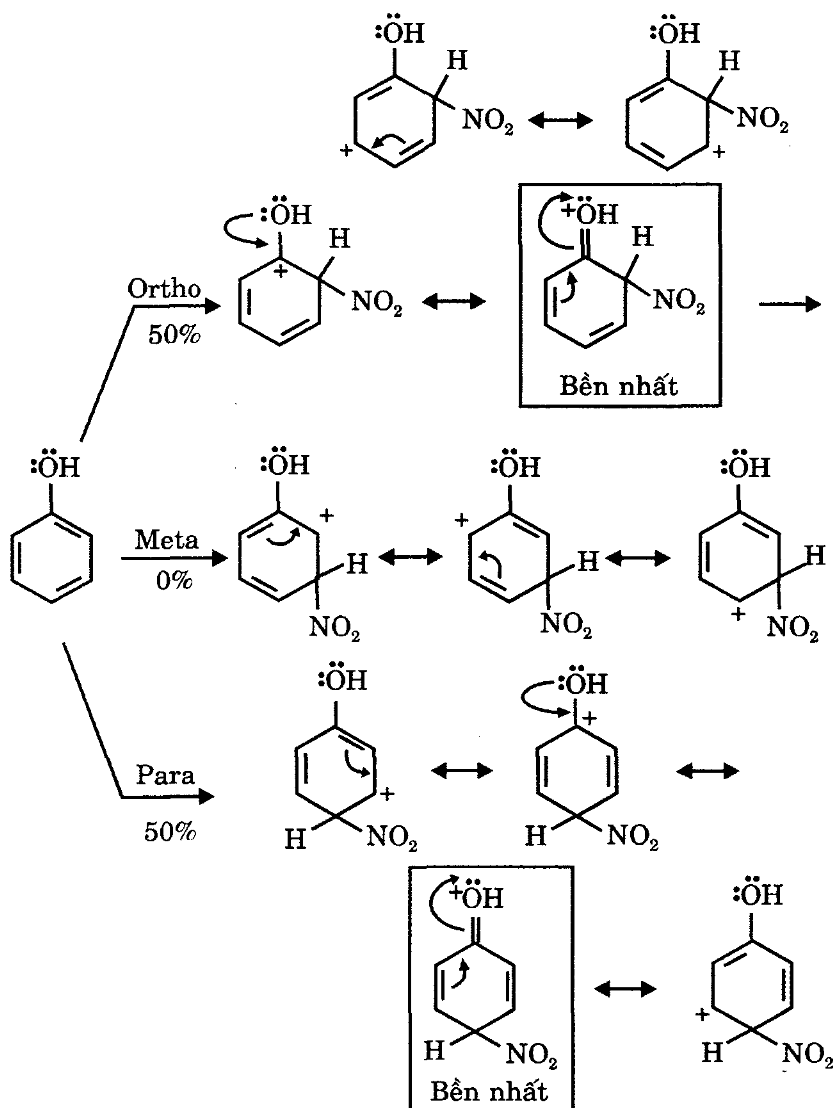
Phức σ của phản ứng thế vào vị trí *meta-*:



Nhìn vào các công thức cộng hưởng của phức σ mang điện tích dương, có thể thấy rằng trong trường hợp nhóm thế thứ nhất Y là nhóm thế đẩy điện tử (theo các hiệu ứng +I, +C, +H), khi nhóm thế thứ hai tấn công vào vị trí *ortho-* và *para-* trong vòng benzene, có một công thức cộng hưởng mà ở đó điện tích dương của phức σ nằm trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm thế đẩy điện tử. Do đó, trong trường hợp này, điện tích dương của phức σ được giải tỏa mạnh nhất, nghĩa là phức σ sẽ bền hơn so với trường hợp nhóm thế thứ hai tấn công vào vị trí *meta-*. Trong các công thức cộng hưởng của trường hợp thế vào vị trí *meta-*, không có trường hợp nào điện tích dương được giải tỏa mạnh như ở trường hợp thế vào vị trí *ortho-* và *para-*.

Ví dụ các công thức cộng hưởng của phức σ hình thành trong trường hợp phản ứng nitro hóa vào toluene được trình bày sau đây, trong đó nhóm $-NO_2$ định hướng vào vị trí *ortho-* và *para-* đưa đến sự hình thành phức σ tương ứng bền hơn trường hợp thế vào vị trí *meta-*. Tương tự như vậy, phản ứng nitro hóa của phenol cũng đưa đến các sản phẩm thế vào vị trí *ortho-* và *para-* do các phức σ tương ứng bền hơn trường hợp thế vào vị trí meta- như được biểu diễn sau đây.

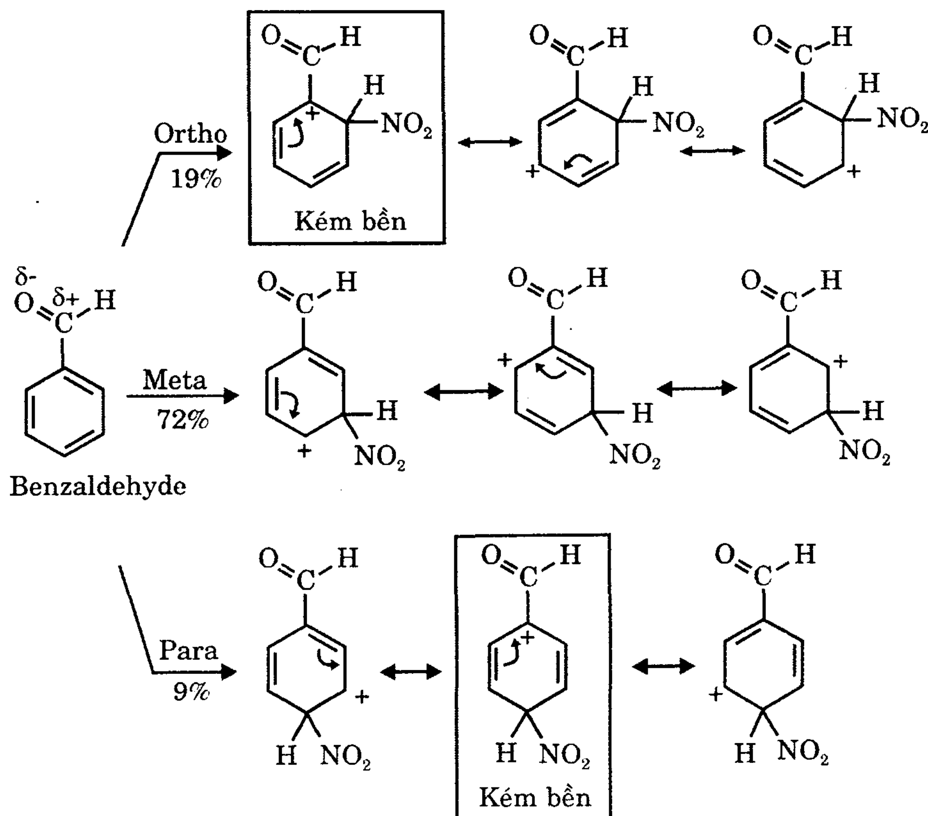


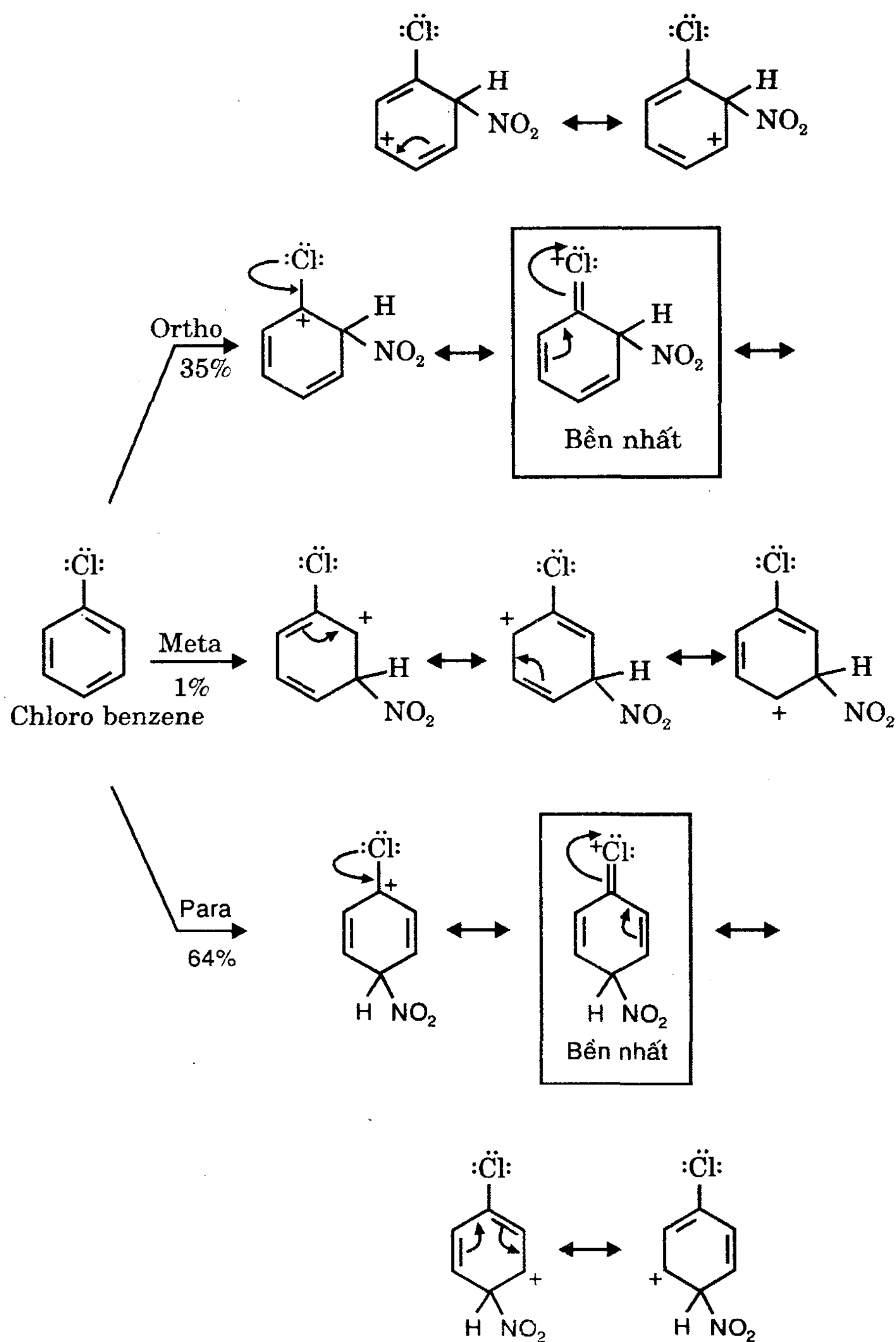


Ngược lại, khi nhóm thế thứ nhất Y hút điện tử (theo các hiệu ứng –I, –H, –C), các công thức cộng hưởng cho thấy phức σ của trường hợp thế vào vị trí *ortho-* và *para-* lại kém bền nhất do điện tích dương của phức σ nằm trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm thế hút điện tử. Nghĩa là phức σ của trường hợp thế vào vị trí *meta-* sẽ bền hơn, vì không có trường hợp nào điện tích dương của phức σ lại nằm trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm thế hút điện tử. Trường hợp nhóm thế thứ nhất là nguyên tử halogen có hai hiệu ứng điện tử ngược chiều nhau (–I và +C), mặc dù là nhóm giảm

hoạt nhưng phức σ vẫn được bền hóa nhờ vào hiệu ứng liên hợp có khả năng giải tỏa điện tích dương của nhân. Do đó, nhóm thế thứ hai vẫn được định hướng vào vị trí *ortho-* và *para-* trong vòng benzene, mặc dù tốc độ phản ứng thế ái điện tử nhỏ hơn so với trường hợp của benzene.

Ví dụ xét trường hợp phản ứng nitro hóa vào benzaldehyde, phức σ hình thành từ phản ứng thế vào các vị trí *ortho-* và *para-* kém bền hơn hẳn trường hợp phản ứng thế vào vị trí *meta-*. Dĩ nhiên phức σ của phản ứng thế vào vị trí *meta-* ở đây mặc dù bền hơn trường hợp thế vào các vị trí *ortho-* và *para-* nhưng vẫn rất kém bền hơn trường hợp vòng benzene chứa các nhóm thế đẩy điện tử. Riêng trường hợp chlorobenzene, hiệu ứng liên hợp của nhóm halogen đã làm cho các phức σ hình thành từ phản ứng thế vào các vị trí *ortho-* và *para-* bền hơn. Do đó, mặc dù đây là nhóm thế hút điện tử nhưng sản phẩm chính của phản ứng vẫn là các đồng phân *ortho-* và *para-*.




:C̈l:
H
NO₂
Ortho
35%
Bền nhất
Meta
1%
Chloro benzene
Para
64%
Bền nhất

Bảng 8.4 *Ảnh hưởng của các nhóm thế trong phản ứng thế ái điện tử*

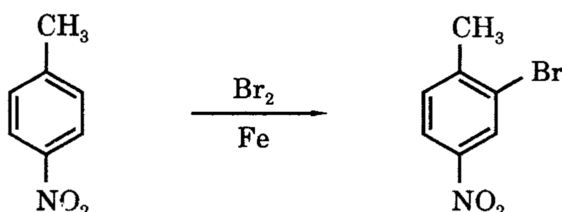
Mức độ tăng / giảm hoạt	Nhóm thế	Định hướng
Tăng hoạt rất mạnh	$-NH_2$ (amino) -NHR (alkylamino) $-NR_2$ (dialkylamino) -OH (hydroxyl)	*ortho-* và *para-*
Tăng hoạt mạnh	-NHCOR (acylamino) -OR (alkoxy) -OCOR (acyloxy)	*ortho-* và *para-*
Tăng hoạt	-R (alkyl) -Ar (aryl) $-CH=CH_2$ (alkenyl)	ortho- và para-
Chuẩn so sánh	*-H*	
Giảm hoạt	$-CH_2X$ (halomethyl) -X (halogen)	*ortho-* và *para-*
Giảm hoạt mạnh	-COOR (ester) -COR (acyl) -COH (formyl) -COOH (carboxylic acid) -COCl (acyl chloride) $-C\equiv N$ (cyano) $-SO_3H$ (sulfonic acid)	*meta-*
Giảm hoạt rất mạnh	$-CF_3$ (trifluoromethyl) $-NO_2$ (nitro)	*meta-*

3- Quy luật thế của nhân thơm chứa hai nhóm thế

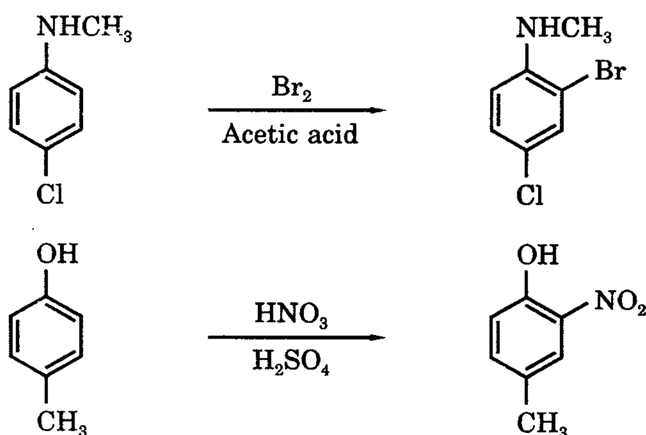
Việc có mặt hai nhóm thế trong nhân benzene làm cho việc định hướng nhóm thế thứ ba vào nhân thơm trở nên phức tạp hơn. Tuy nhiên, thông thường vị trí của nhóm thế thứ ba trong nhân thơm vẫn được tiên đoán khá chính xác dựa vào quy luật ảnh hưởng của các nhóm thế.

- Nếu hai nhóm thế cùng định hướng ưu tiên vào cùng một vị trí trong vòng benzene, nghĩa là ảnh hưởng của nhóm thế này trợ giúp cho nhóm thế kia, thì nhóm thế ái điện tử thứ ba sẽ vào vị trí được ưu tiên đó. Ví dụ, phản ứng brom hóa *p*-nitrotoluene, tác nhân thế ái

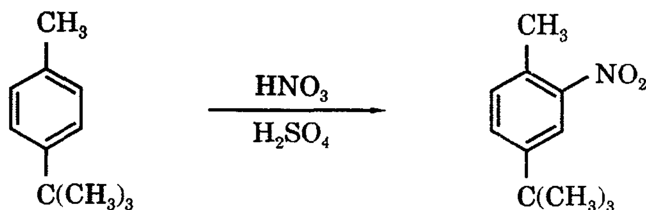
điện tử sẽ vào vị trí *ortho-* so với nhóm thế tăng hoạt methyl và đó cũng chính là vị trí *meta-* so với nhóm thế giảm hoạt nitro.



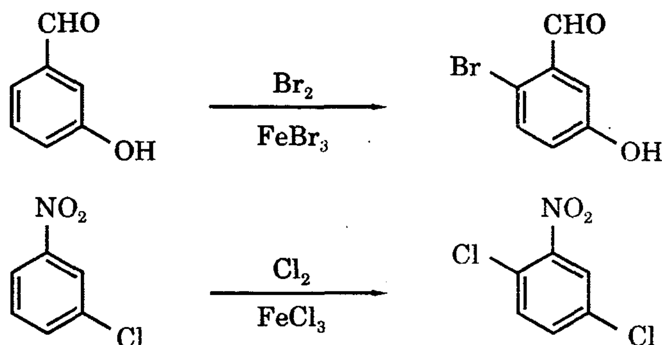
- Phần lớn các trường hợp, hai nhóm thế có sẵn trong nhân thơm định hướng nhóm thế thứ ba vào những vị trí khác nhau hoàn toàn, phản ứng có khả năng cho nhiều sản phẩm khác nhau. Trong trường hợp này, có thể dự đoán được sản phẩm chính của phản ứng dựa vào nguyên tắc: những nhóm thế tăng hoạt mạnh sẽ có ảnh hưởng quyết định so với các nhóm thế tăng hoạt yếu hơn hay nhóm thế giảm hoạt.



- Trong trường hợp hai nhóm thế có sẵn trong nhân thơm là nhóm tăng hoạt nhưng mức độ không khác nhau nhiều, và định hướng nhóm thế thứ ba vào những vị trí khác nhau, yếu tố không gian thường quyết định. Nhóm thế thứ ba sẽ vào vị trí ít bị cản trở về mặt không gian. Ví dụ, phản ứng nitro hóa *p-tert*-butyltoluene sẽ xảy ra ở vị trí *ortho-* so với nhóm methyl.

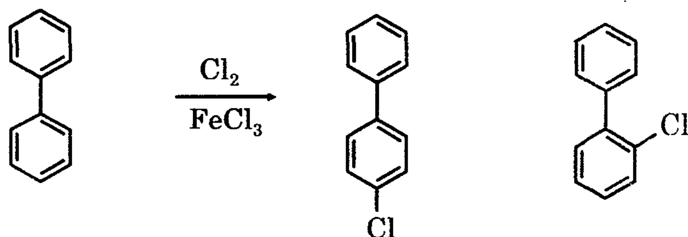


Khi nhóm thế giảm hoạt (định hướng *meta-*) ở vị trí *meta-* so với nhóm tăng hoạt (định hướng *ortho-* và *para-*), nhóm thế thứ ba sẽ vào vị trí *ortho-* so với nhóm giảm hoạt nhiều hơn vào vị trí *para-*. Hiệu ứng đó cũng được xem là hiệu ứng *ortho-* trong trường hợp này.



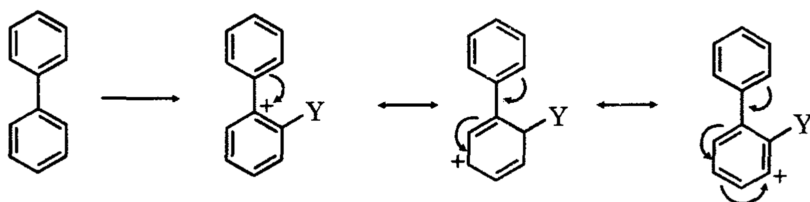
4- Quy luật thế của hợp chất chứa hai nhân benzene

Đối với hợp chất chứa hai nhân benzene liên kết trực tiếp với nhau dạng biphenyl không mang nhóm thế, phản ứng thế với một tác nhân ái điện tử nào đó ở tỷ lệ mol 1 : 1 sẽ hình thành hỗn hợp hai sản phẩm thế ở vị trí *ortho* và *para*. Ví dụ biphenyl tham gia phản ứng halogen hóa với sự có mặt của xúc tác $FeCl_3$ sẽ hình thành hai sản phẩm là 2-chlorobiphenyl và 4-chlorobiphenyl.

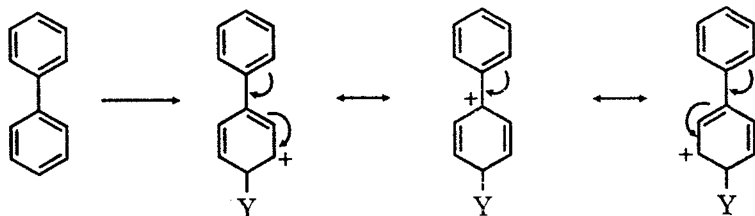


Quy luật thế vào nhân thơm trong trường hợp này cũng được giải thích dựa trên cơ chế của phản ứng thế ái điện tử thông thường. Phản ứng cũng đi qua giai đoạn hình thành carbocation trung gian (phức σ). Sản phẩm của phản ứng thế sẽ đi theo hướng tạo thành cation trung gian bền nhất. Xét các cation hình thành khi phản ứng thế vào các vị trí *ortho*, *para*, và *meta* trên nhân thơm, sẽ xác định được cation bền tương ứng với phản ứng thế vào các vị trí khác nhau trên nhân thơm. Phản ứng có thể xảy ra theo ba hướng như sau:

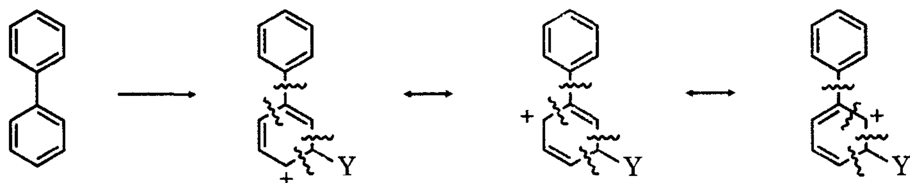
- Phản ứng thế vào vị trí ortho, hình thành cation bền nhờ tác dụng của hiệu ứng liên hợp từ nhóm phenyl đến các trung tâm tích điện dương:



- Phản ứng thế vào vị trí *para*, hình thành cation bền nhờ tác dụng của hiệu ứng liên hợp từ nhóm phenyl đến các trung tâm tích điện dương:

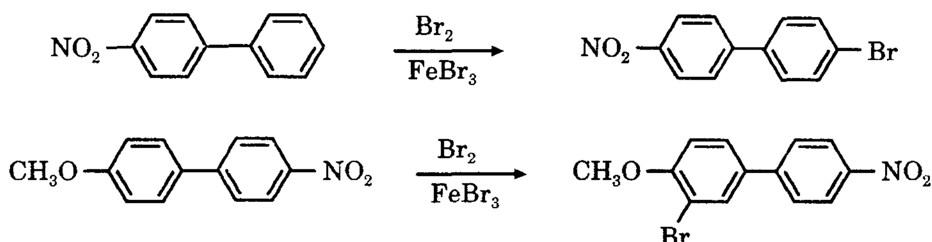


- Phản ứng thế vào vị trí *meta* tạo thành cation kém bền hơn, do hệ liên hợp từ nhóm phenyl đến trung tâm tích điện dương không còn liên tục do có hai liên kết σ - σ kề nhau:

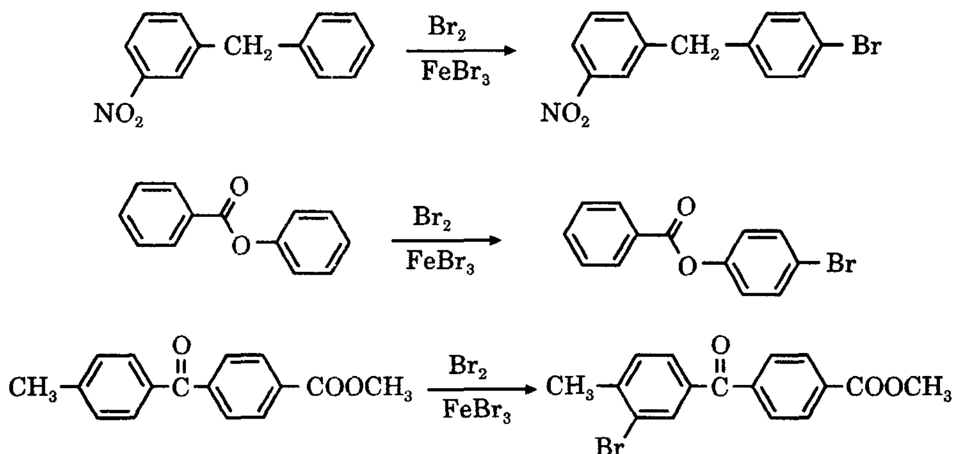


Trong trường hợp nhân biphenyl có chứa nhóm thế, phản ứng thế ái điện tử ở tỷ lệ mol 1:1 sẽ hình thành sản phẩm thế một lần vào

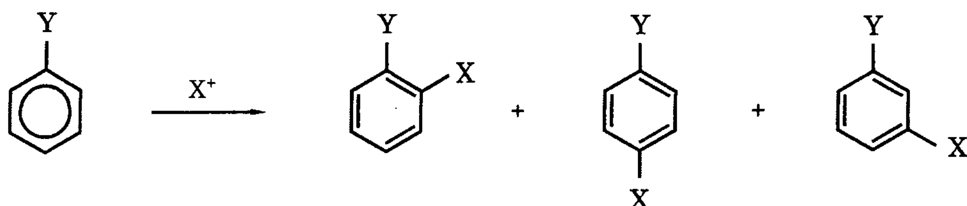
phía nhân benzene được tăng hoạt mạnh nhất. Ví dụ 4-nitrobiphenyl tham gia phản ứng với bromine có mặt xúc tác Lewis acid sẽ hình thành sản phẩm thế là 4-bromo-4'-nitrobiphenyl do phản ứng xảy ra phía nhân benzene không chứa nhóm hút điện tử $-NO_2$. Phản ứng trong trường hợp này cũng định hướng vào vị trí *para* do cation trung gian hình thành trong phản ứng bền hơn. Đối với trường hợp nhân biphenyl chứa hai nhóm thế khác nhau, ví dụ 4-methoxy-4'-nitrobiphenyl, phản ứng sẽ xảy ra phía nhân benzene chứa nhóm đẩy điện tử là $-OCH_3$. Do vị trí *para* trong nhân benzene đã có nhóm thế, phản ứng xảy ra ở vị trí *ortho*, hình thành sản phẩm tương ứng là 3-bromo-4-methoxy-4'-nitrobiphenyl.



Đối với các hợp chất chứa hai nhân benzene không liên kết trực tiếp với nhau, phản ứng thế ái điện tử ở tỷ lệ mol 1:1 cũng sẽ hình thành sản phẩm thế một lần vào phía nhân benzene được tăng hoạt mạnh nhất. Quy luật của phản ứng thế ái điện tử trong trường hợp này tương tự như đối với những hợp chất chứa một nhân benzene. Trong đó, nhóm thế đẩy điện tử sẽ định hướng nhóm thế thứ hai vào vị trí *ortho* và *para*. Thường thì phản ứng trong trường hợp này không xảy ra ở phía nhân benzene chứa nhóm thế hút điện tử.



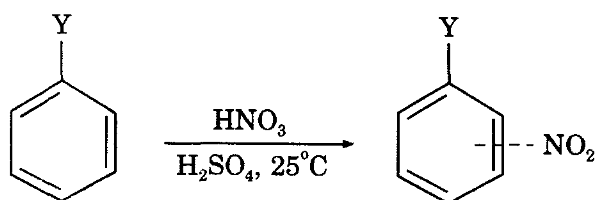
5- Tỷ lệ đồng phân ortho/para



Khi trong vòng benzene đã có một nhóm thế thì sẽ có hai vị trí *para-*, hai vị trí *meta-* và một vị trí *ortho-*. Như vậy, khi nhóm thế này định hướng nhóm thế thứ hai vào vị trí *ortho-* và *para-* thì xác suất tạo sản phẩm thế *para-* sẽ gấp đôi xác suất tạo sản phẩm thế *ortho-*. Tuy nhiên trong thực tế, tỷ lệ đồng phân *para-/ortho-* luôn nhỏ hơn 2, và thậm chí trong nhiều trường hợp tỷ lệ này nhỏ hơn 1. Nguyên nhân của điều này là do ảnh hưởng của hiệu ứng không gian và cả hiệu ứng điện tử của nhóm thế có sẵn trong nhân benzene. Ngoài ra, kích thước của tác nhân ái điện tử cũng có ảnh hưởng lên tỷ lệ này.

Nhóm thế thứ nhất có kích thước càng lớn hay tác nhân ái điện tử có kích thước càng lớn thì tỷ lệ đồng phân *para-/ortho-* càng giảm. Do sự cản trở về mặt không gian làm cho sự tấn công của tác nhân ái điện tử vào vị trí *ortho-* trở nên khó khăn hơn. Ngoài hiệu ứng không gian, nếu hiệu ứng –I của nhóm thế thứ nhất càng lớn thì tỷ lệ đồng phân *para-/ortho-* cũng sẽ càng giảm. Trong trường hợp này, vị trí *ortho-* bị phản hoạt hóa mạnh so với vị trí *para-*, do đó tỷ lệ đồng phân *ortho-* sinh ra càng thấp. Bảng 8.5 cho thấy tỷ lệ các sản phẩm của phản ứng nitro hóa dẫn xuất của benzene, trong đó bản chất của nhóm thế thứ nhất có ảnh hưởng rõ rệt lên tỷ lệ đồng phân *para-/ortho-*.

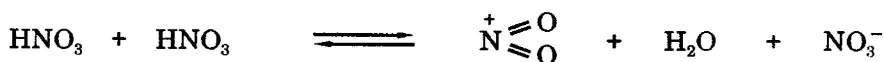
Bảng 8.5 *Tỷ lệ các sản phẩm của phản ứng nitro hóa C_6H_5Y*

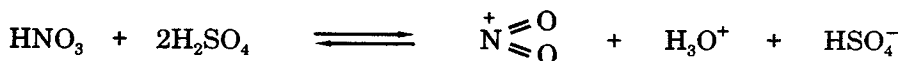


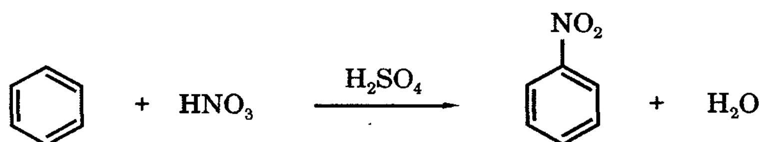
Y	% Ortho	% Meta	% Para
$-N^+(CH_3)_3$	2	87	11
$-NO_2$	7	91	2
$-CO_2H$	22	76	2
–CN	17	81	2
$-CO_2CH_3$	28	66	6
$-COCH_3$	26	72	2
–CHO	19	72	9
–F	13	1	86
–Cl	35	1	64
–Br	43	1	56
–I	45	1	54
$-CH_3$	63	3	34
–OH	50	0	50
$-NHCOCH_3$	19	2	79

8.6.2 Phản ứng nitro hóa

Trong phản ứng nitro hóa, một nguyên tử hydrogen của vòng benzene được thay thế bằng nhóm $-NO_2$. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử thông thường, trong đó tác nhân ái điện tử tấn công vào vòng benzene trong trường hợp này là cation NO_2^+. Nitrobenzene thường được điều chế bằng phản ứng nitro hóa giữa benzene và hỗn hợp nitric acid và sulfuric acid đậm đặc ở nhiệt độ khoảng 50÷60°C. Phản ứng tỏa nhiều nhiệt và sinh ra nước. Phản ứng nitro hóa giữa benzene và một mình nitric acid đậm đặc xảy ra rất chậm. Tốc độ phản ứng tăng lên nhanh khi có mặt thêm sulfuric acid đậm đặc. Nguyên nhân của điều này là do sulfuric acid đậm đặc làm tăng tốc độ phản ứng tạo tác nhân thế ái điện tử NO_2^+.







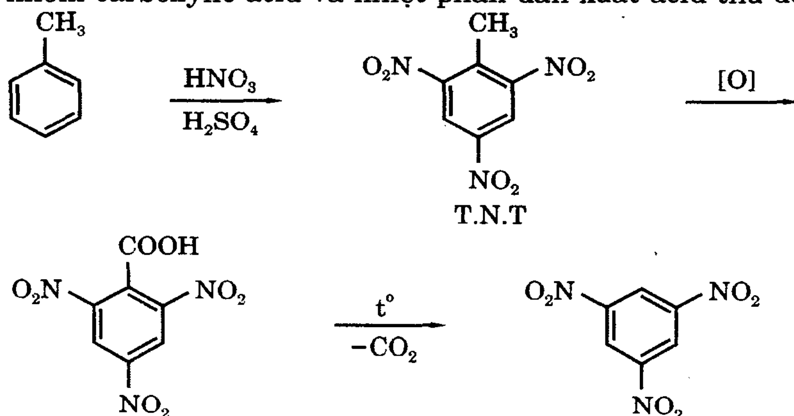
Ngoài tác nhân nitro hóa là hỗn hợp nitric acid và sulfuric acid đậm đặc, có thể dùng các tác nhân nitro hóa khác để sinh ra cation NO_2^+. Tốc độ phản ứng nitro hóa phụ thuộc vào nồng độ cation NO_2^+. Với những tác nhân nitro hóa chỉ sinh ra một lượng nhỏ cation NO_2^+, phản ứng thế ái điện tử xảy ra chậm và chỉ có những nhân thơm được hoạt hóa mới có phản ứng đáng kể.



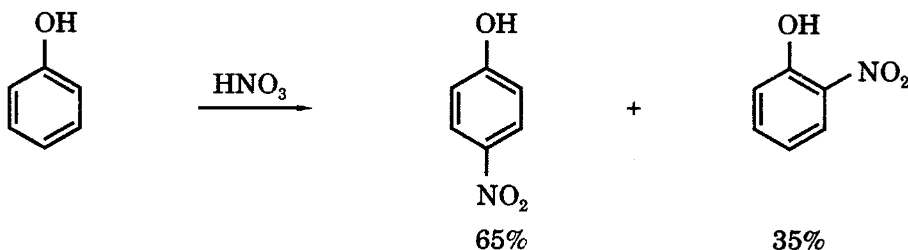




Cần lưu ý rằng muốn có sản phẩm nitro hóa một lần vào vòng benzene, cần phải khống chế nhiệt độ phản ứng trong khoảng 50÷60°C. Nếu nhiệt độ phản ứng tăng lên khoảng 80°C thì sẽ có sản phẩm thế hai lần *m*-dinitrobenzene. Phản ứng thế nhóm $-NO_2$ thứ ba vào *m*-dinitrobenzene thường xảy ra rất chậm, do nhân thơm lúc này bị giảm hoạt rất mạnh. Muốn điều chế dẫn xuất trinitrobenzene có hiệu quả thường phải đi từ toluene, sau đó oxy hóa nhóm methyl thành nhóm carboxylic acid và nhiệt phân dẫn xuất acid thu được.



Phản ứng nitro hóa phenol bằng nitric acid đậm đặc xảy ra dễ dàng do ảnh hưởng của nhóm tăng hoạt –OH. Sản phẩm thu được là 2,4,6-trinitrophenol. Tuy nhiên, phản ứng nitro hóa phenol bằng nitric acid đậm đặc thường có phản ứng phụ oxy hóa đi kèm. Để điều chế dẫn xuất một lần thế nitrophenol, cần phải dùng nitric acid loãng. Sản phẩm là một hỗn hợp *o*-nitrophenol và *p*-nitrophenol, trong đó *o*-nitrophenol do không tan trong nước nên được tách ra dễ dàng bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước.



8.6.3 Phản ứng sulfo hóa

Trong phản ứng sulfo hóa, một nguyên tử hydrogen của vòng benzene được thay thế bằng nhóm $-SO_3H$. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử thông thường, trong đó tác nhân ái điện tử tấn công vào vòng benzene trong trường hợp này là cation SO_3H^+ hay SO_3 tùy thuộc vào điều kiện phản ứng. Tác nhân sulfo hóa thường được sử dụng là sulfuric acid đậm đặc hoặc oleum (H_2SO_4 dư SO_3). Sản phẩm của phản ứng sulfo hóa benzene là sulfonic acid.



$$2H_2SO_4 \rightleftharpoons SO_3 + HSO_4^- + H_3O^+$$



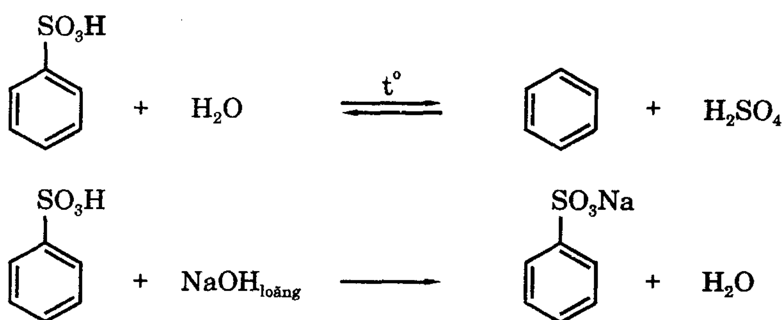
$$2H_2SO_4 \rightleftharpoons HOSO_2^+ + HSO_4^- + H_2O$$



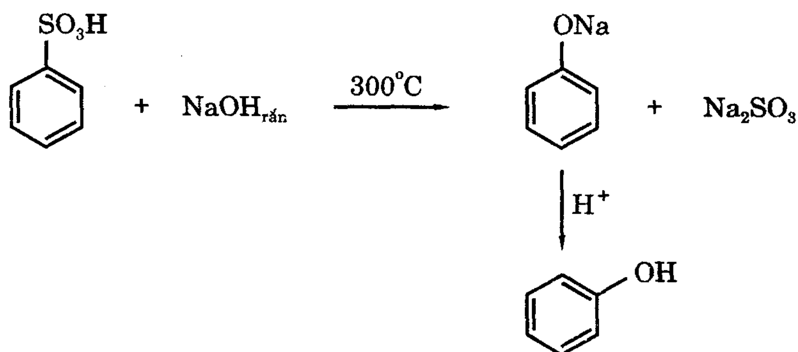
Phản ứng sulfo hóa hydrocarbon thơm khác với các phản ứng thế ái điện tử khác ở chỗ sulfo hóa nhân thơm là quá trình thuận nghịch sinh ra nước. Do đó, lượng tác nhân sulfo hóa thường được lấy dư nhiều để hút nước sinh ra cũng như để duy trì nồng độ cao cho tác nhân ái điện tử. Muốn sulfo hóa benzene ở nhiệt độ thường

cần dùng oleum chứa 5÷8% SO_3. Muốn sulfo hóa benzene bằng sulfuric acid đậm đặc, cần phải dùng dư nhiều acid và thực hiện phản ứng ở 80÷100°C. Muốn thu được sản phẩm thế hai lần, cần phải dùng dư nhiều tác nhân sulfo hóa và phải tăng nhiệt độ phản ứng lên 200÷240°C. Muốn sulfo hóa nhân benzene ba lần, cần phải dùng oleum ở 300°C.

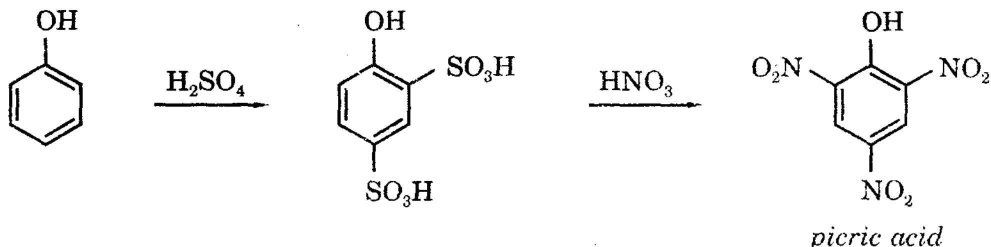
Do tính thuận nghịch của phản ứng sulfo hóa, nhóm $-SO_3H$ dễ bị tách ra khỏi nhân thơm dễ dàng bằng cách đun sulfonic acid với dung dịch sulfuric acid 50÷60% trong nước, gọi là phản ứng desulfo hóa. Các sulfonic acid của hydrocarbon thơm thường là những acid mạnh. Do đó, các sulfonic acid này có những phản ứng đặc trưng của một acid, ví dụ như phản ứng với dung dịch kiềm loãng tạo thành muối sulfonate.



Nếu đun nóng chảy sulfonic acid với NaOH rắn thì nhóm $-SO_3H$ sẽ bị thay bằng nhóm $-ONa$, và sau đó thủy phân trong môi trường acid thì sẽ thu được phenol. Đây là một phương pháp điều chế phenol quan trọng, gọi là phương pháp kiềm chảy.

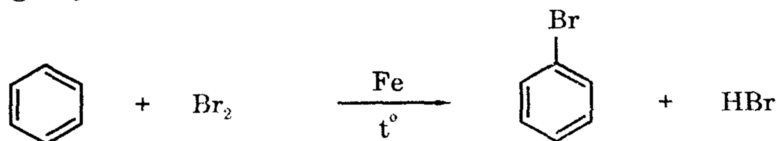


Do nhóm $-SO_3H$ định hướng nhóm thế thứ hai vào vị trí *meta*- và có thể bị tách ra khỏi nhân benzene dễ dàng bằng cách đun với dung dịch sulfuric acid loãng, nên thường được đưa vào nhân thơm để bảo vệ một vị trí hoặc định hướng một nhóm thế khác vào vị trí mong muốn. Ngoài ra, nhóm $-SO_3H$ còn có thể bị thay thế bởi nhóm $-NO_2$, và phản ứng này được ứng dụng trong phương pháp điều chế picric acid từ phenol.

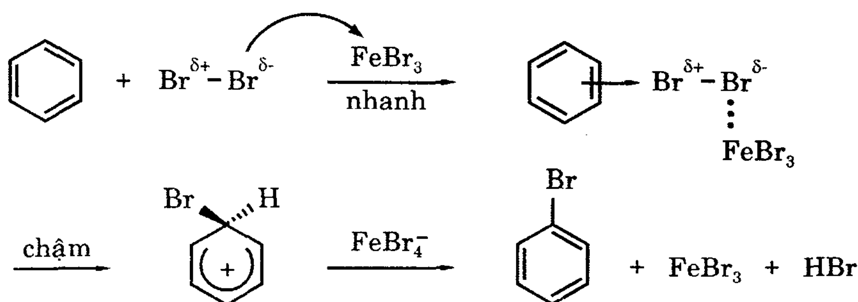


8.6.4 Phản ứng halogen hóa

Phản ứng thế nguyên tử halogen vào nhân thơm, thường được tiến hành là phản ứng chlor hóa và brom hóa, có thể được thực hiện bằng nhiều cách. Trong dung môi phân cực hay dung môi có tính acid, phản ứng thế có thể xảy ra mà không cần thêm xúc tác, tuy nhiên tốc độ phản ứng rất chậm. Khi có mặt xúc tác, ví dụ như bột sắt, tốc độ phản ứng tăng lên rất nhiều lần. Thật ra sắt không phải là xúc tác cho phản ứng này, mà muối $FeCl_3$ hay $FeBr_3$ được sinh ra do phản ứng giữa chlorine hay bromine với sắt, mới là xúc tác thật sự cho phản ứng này.



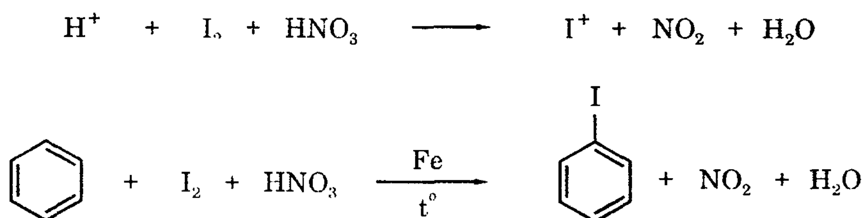
Phản ứng halogen hóa vào nhân thơm xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử thông thường. Bình thường phân tử halogen phân cực không đủ mạnh để tạo thành tác nhân ái điện tử có khả năng tấn công vào nhân thơm. Dưới tác dụng của xúc tác là các Lewis acid như $FeCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$... phân tử halogen bị phân cực mạnh tạo ra các tác nhân ái điện tử mạnh hơn. Phản ứng xảy ra với sự tạo thành phức π và chuyển chậm thành phức σ, sau đó tách proton để tạo sản phẩm thế và tái sinh xúc tác như một phản ứng thế ái điện tử thông thường. Cơ chế phản ứng brom hóa benzene có thể được mô tả như sau:



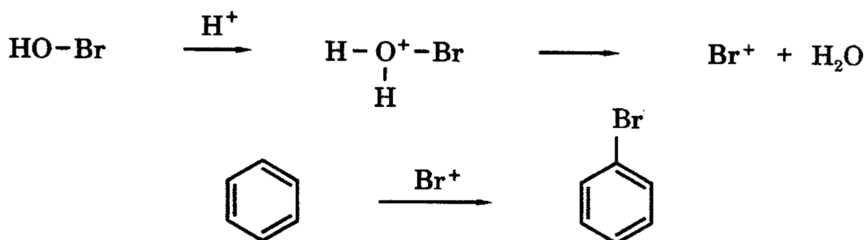
Thông thường phản ứng halogen hóa với xúc tác Lewis acid như trình bày ở trên chỉ có hiệu quả đối với chlorine và bromine. Fluorine phản ứng rất mãnh liệt với các hydrocarbon thơm, kèm theo sự cắt mạch carbon, thường tạo ra HF, CF_4 và nhiều hợp chất perfluor khác. Sử dụng tác nhân khác như CoF_3 để fluor hóa benzene sẽ thu được một hỗn hợp nhiều dẫn xuất perfluor như C_6F_{12}, CF_4, C_2F_6, C_3F_8, C_4F_{10}... Thực nghiệm cho thấy rằng nếu dùng tác nhân fluor hóa là ClO_3F, có khả năng thu được sản phẩm thế monofluor từ các dẫn xuất của phenol.

Phản ứng iodo hóa nhân thơm là phản ứng thuận nghịch, xảy ra rất khó khăn do HI sinh ra trong phản ứng có khả năng khử sản phẩm thế vừa sinh ra để tái tạo hợp chất hydrocarbon thơm ban đầu. Để thu được sản phẩm thế iodine vào nhân thơm, có thể dùng hỗn hợp I_2 và HNO_3 đậm đặc. Dưới tác dụng của nitric acid đậm đặc, iodine bị oxy hóa sinh ra tác nhân ái điện tử I+ và phản ứng thế vào nhân thơm không sinh ra HI như phản ứng iod hóa nhân thơm trực tiếp bằng I_2.

$$H^+ + I_2 + HNO_3 \longrightarrow I^+ + NO_2 + H_2O$$

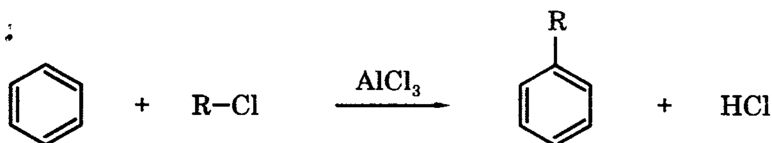


Ngoài quá trình halogen hóa trực tiếp vào nhân thơm với sự có mặt của xúc tác là các Lewis acid, còn có thể dùng tác nhân halogen hóa là dung dịch nước hypohalogenous acid HO–X với sự có mặt của acid vô cơ mạnh. Trong môi trường acid mạnh, HO–X bị proton hóa và phân ly thành tác nhân ái điện tử Cl^+ hay Br^+ và phản ứng thế ái điện tử diễn ra theo cơ chế tạo phức σ thông thường.

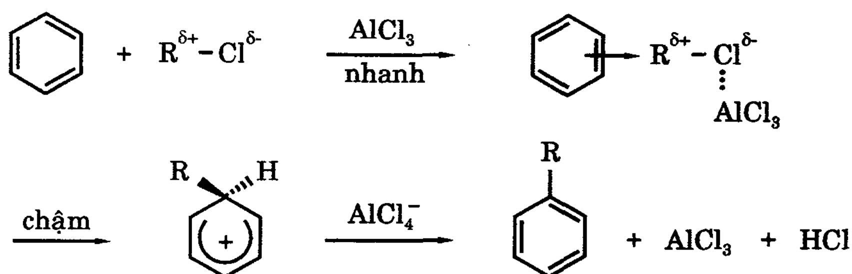


8.6.5 Phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts

Phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm bằng dẫn xuất alkyl halide (alkyl halogenua) với sự có mặt của các xúc tác acid Lewis khan nước như $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3, $FeBr_3$... được Charles Friedel và James M. Crafts phát hiện ra vào năm 1877. Cho đến ngày nay, phản ứng Friedel-Crafts được xem là phản ứng quan trọng nhất để gắn gốc alkyl vào nhân thơm. Cần lưu ý là các dẫn xuất alkyl halide như phenyl halide và vinyl halide không tham gia phản ứng này.



Phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử thông thường. Dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid, liên kết C−Cl hay C−Br trong dẫn xuất alkyl halide bị phân cực mạnh, hình thành phức chất giữa R−Cl hay R−Br với Lewis acid. Với các dẫn xuất alkyl halide bậc hai hay bậc ba thì phức chất này sẽ phân ly thành các carbocation R^+, là tác nhân ái điện tử tấn công vào nhân thơm. Với các dẫn xuất alkyl halide bậc một thì phức chất giữa Lewis acid và R−Cl hay R−Br đóng vai trò là tác nhân ái điện tử. Phản ứng diễn ra với sự hình thành phúc π và chuyển chậm thành phức σ, sau đó tách proton để tạo sản phẩm thế và tái sinh xúc tác như một phản ứng thế ái điện tử thông thường.



Tốc độ phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts phụ thuộc vào nhiều yếu tố như cấu tạo của hydrocarbon thơm, cấu tạo của dẫn xuất alkyl halide, xúc tác sử dụng trong phản ứng. Thực nghiệm cho thấy tốc độ phản ứng alkyl hóa biến đổi như sau:

- Đối với dẫn xuất alkyl halide, tốc độ phản ứng sẽ giảm theo trật tự:

Dẫn xuất allyl, benzyl (CH_2=$CHCH_2X$, $C_6H_5CH_2X$) > dẫn xuất bậc ba (R_3CX) > dẫn xuất bậc hai (R_2CHX) > dẫn xuất bậc một (RCH_2X).

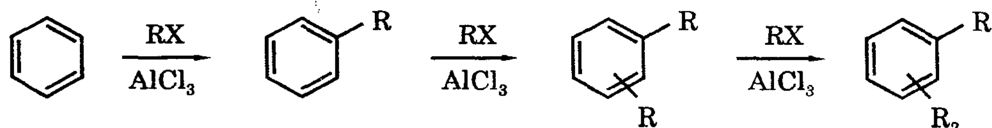
- Đối với các xúc tác Lewis acid được sử dụng, thực nghiệm cho thấy tốc độ phản ứng giảm theo trật tự:


$$AlBr_3 > AlCl_3 > FeCl_3 > SnCl_4 > BF_3$$

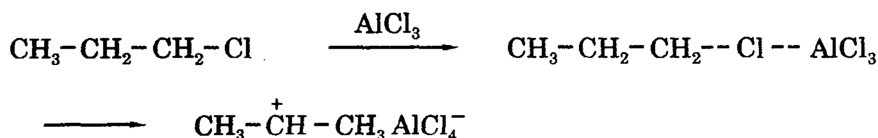
- Nhân thơm có nhóm thế hút điện tử mạnh như dãy halogen trở lên sẽ không tham gia phản ứng alkyl hóa. Ví dụ, những nhóm thế hút điện tử như: $-N^+R_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_3H$, $-CHO$, $-COCH_3$, $-COOH$, $-COOCH_3$, Br, Cl nếu có mặt trong nhân thơm sẽ làm phản ứng alkyl hóa xảy ra không đáng kể.

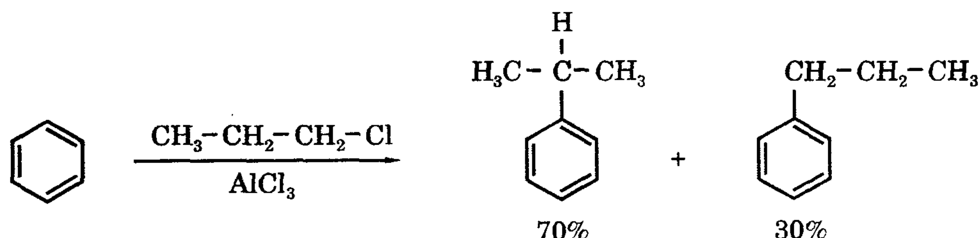
Phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts có một số nhược điểm, làm hạn chế khả năng ứng dụng của nó, như sau:

- Phản ứng alkyl hóa thường không dừng lại ở sản phẩm thế monoalkyl mà thường thu được sản phẩm thế nhiều lần polyalkyl. Nguyên nhân của điều này là do nhóm alkyl sau khi thế vào nhân thơm sẽ làm tăng hoạt cho nhân thơm, làm cho sản phẩm monoalkyl benzene tiếp tục tham gia phản ứng với tốc độ lớn hơn hợp chất hydrocarbon thơm ban đầu. Muốn hạn chế phản ứng tạo sản phẩm thế polyalkyl, cần phải dùng một lượng thừa hydrocarbon thơm ban đầu.

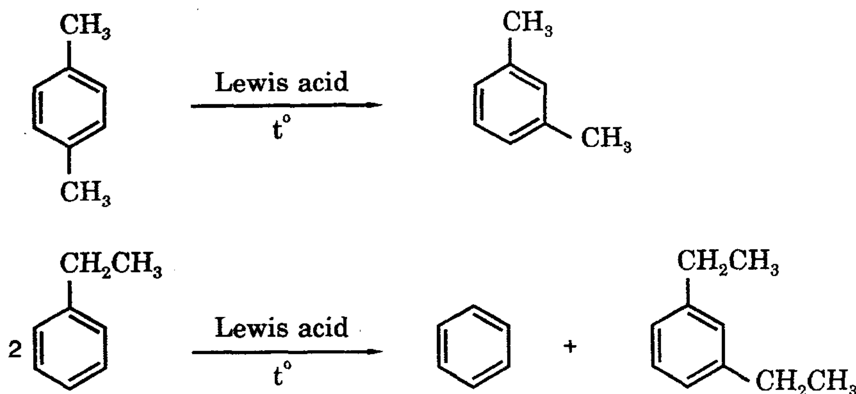


- Các carbocation trung gian ở nhiệt độ cao luôn có sự chuyển vị từ bậc một sang bậc hai hay bậc ba bền hơn. Vì vậy, quá trình alkyl hóa dẫn xuất alkyl halide bậc một thường thu được một hỗn hợp sản phẩm gồm các đồng phân khác nhau, trong đó sản phẩm chính là sản phẩm có sự chuyển vị.

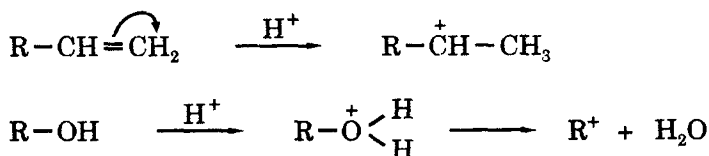




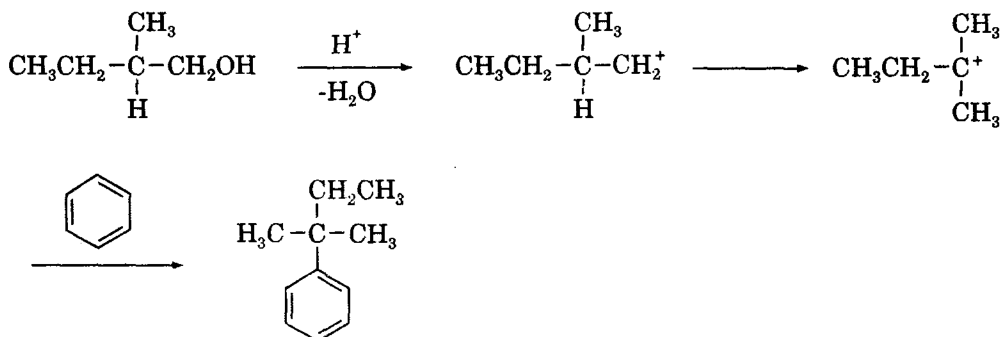
- Sản phẩm của phản ứng alkyl hóa có thể bị đồng phân hóa hay dị hóa dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid ở nhiệt độ cao. Ví dụ, khi sử dụng dư xúc tác ở nhiệt độ cao, *p*-xylene có thể bị đồng phân hóa thành *m*-xylene, hoặc ethylbenzene cũng có thể bị dị hóa thành benzene và *m*-diethylbenzene.

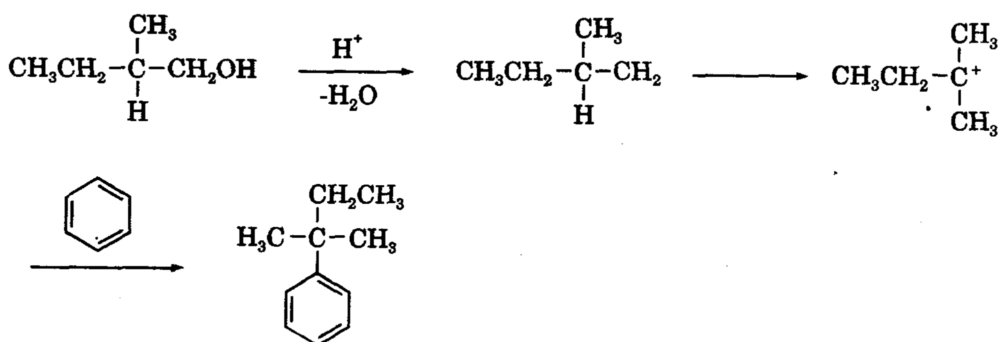


Ngoài tác nhân alkyl hóa là các dẫn xuất alkyl halide, có thể dùng các tác nhân khác trong phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts, ví dụ như alkene hay alcohol. Một cách tổng quát, các tác nhân có khả năng tạo thành tác nhân ái điện tử carbocation đều có thể tham gia phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm. Khi dùng tác nhân alkyl hóa là alkene hay alcohol, cũng cần dùng xúc tác là Lewis acid hay acid vô cơ mạnh (thường dùng cặp acid HF/BF_3 hay $HCl/AlCl_3$). Vai trò của xúc tác acid cũng là chuyển alkene hay alcohol về dạng carbocation ở dạng tự do hay dạng phức. Phản ứng xảy ra với sự tạo thành phức π và chuyển chậm thành phức σ, sau đó tách proton để tạo sản phẩm thế và tái sinh xúc tác như một phản ứng thế ái điện tử thông thường.



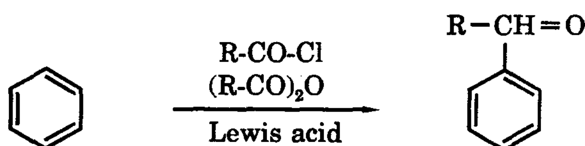
Đối với các quá trình alkyl hóa vào nhân benzene sử dụng tác nhân alkene hay alcohol, do phản ứng cũng đi qua giai đoạn hình thành carbocation từ các tác nhân alkyl hóa nên vẫn xảy ra quá trình chuyển vị tạo carbocation bền. Ví dụ khi thực hiện phản ứng alkyl hóa benzene với các tác nhân 2-methyl-1-butanol hoặc 3-methyl-2-butanol có mặt xúc tác acid cho proton H^+, thu được sản phẩm chủ yếu là *tert*-pentylbenzene cho cả hai trường hợp. Nguyên nhân của điều này là do carbocation trung gian hình thành ở cả hai phản ứng đều có khả năng chuyển vị thành cation *tert*-pentyl bền hơn.





8.6.6 Phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts

Phản ứng acyl hóa vào nhân thơm là phản ứng giữa hydrocarbon thơm với acid chloride (acid chlorua) hoặc anhydride cũng với sự có mặt của xúc tác Lewis acid. Sản phẩm của phản ứng là hợp chất ketone thơm.

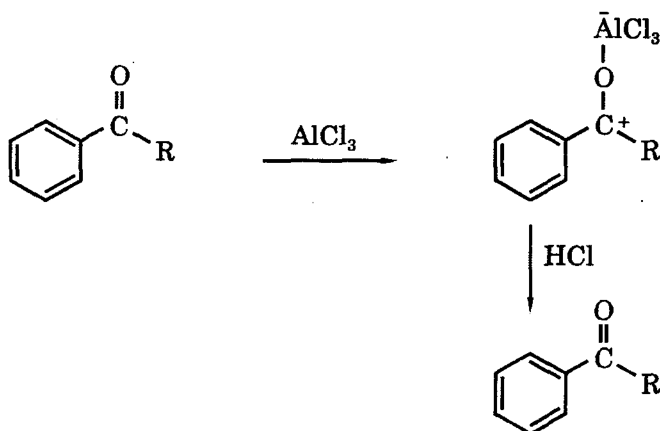


Phản ứng acyl hóa vào nhân thơm cũng là một dạng của phản ứng Friedel-Crafts, trong đó thay vì tác nhân ái điện tử là carbocation trong phản ứng alkyl hóa, ở đây tác nhân ái điện tử là acyl cation (hay còn gọi là acylium ion) $RC^{+}=O$. Cation này được sinh ra dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid, là tác nhân ái điện tử mạnh. Phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts cũng xảy ra với sự tạo thành phức π và chuyển chậm thành phức σ, sau đó tách proton để tạo sản phẩm thế và tái sinh xúc tác như một phản ứng thế ái điện tử thông thường.

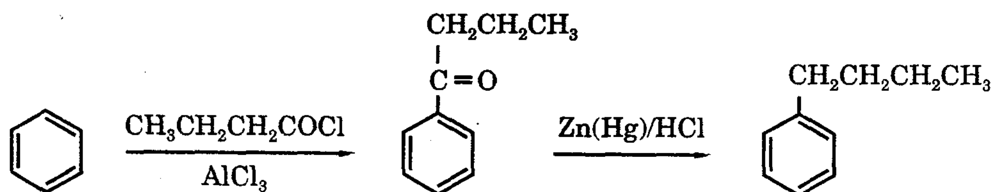




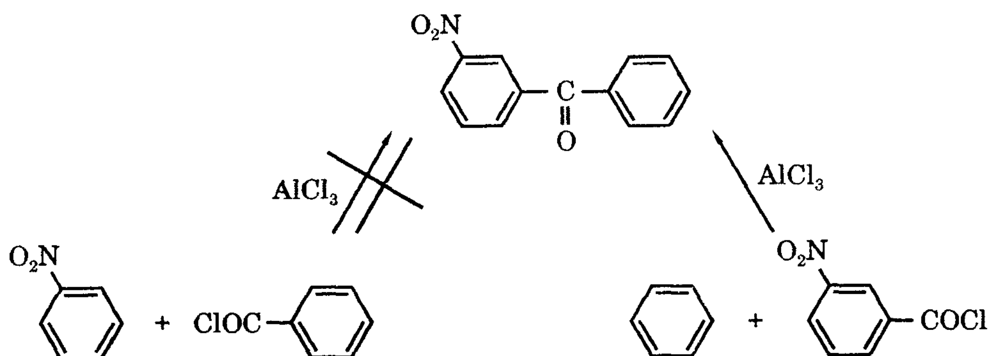
Sau khi sản phẩm của phản ứng acyl hóa được tạo thành (ketone), nguyên tử oxygen của nhóm carbonyl trong sản phẩm có khả năng tạo liên kết phối trí với xúc tác Lewis acid, do đó làm mất hoạt tính của xúc tác Lewis acid. Như vậy, ngoài lượng Lewis acid làm xúc tác, cần thêm một lượng Lewis acid để tạo phức phối trí với sản phẩm của phản ứng. Do đó, lượng Lewis acid sử dụng trong phản ứng acyl hóa phải nhiều hơn lượng cần thiết làm xúc tác cho phản ứng thế ái điện tử. Đây là một điểm khác biệt giữa phản ứng alkyl hóa và phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts.



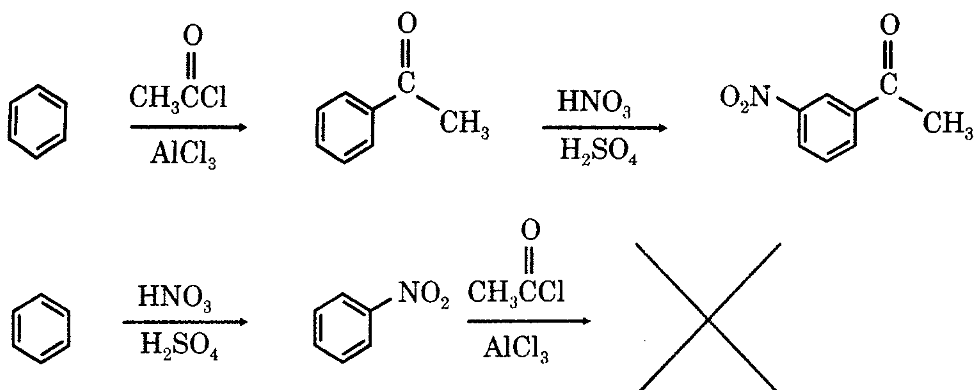
Một điểm khác biệt quan trọng giữa phản ứng alkyl hóa và acyl hóa vào nhân thơm là trong phản ứng acyl hóa, tác nhân ái điện tử là acyl cation $RC^+=O$ không có sự chuyển vị như carbocation trong phản ứng alkyl hóa. Nguyên nhân của điều này là do acyl cation $RC^+=O$ dễ dàng chuyển thành cation $RC\equiv O^+$ rất bền, bền hơn các carbocation, do cả nguyên tử carbon và oxygen đều có 8 điện tử ở lớp ngoài cùng. Vì vậy khi muốn điều chế alkylbenzene mạch thẳng bậc một, có thể thực hiện phản ứng acyl hóa để thu được ketone, sau đó khử hóa ketone thành alkylbenzene có gốc alkyl mạch thẳng bậc một.



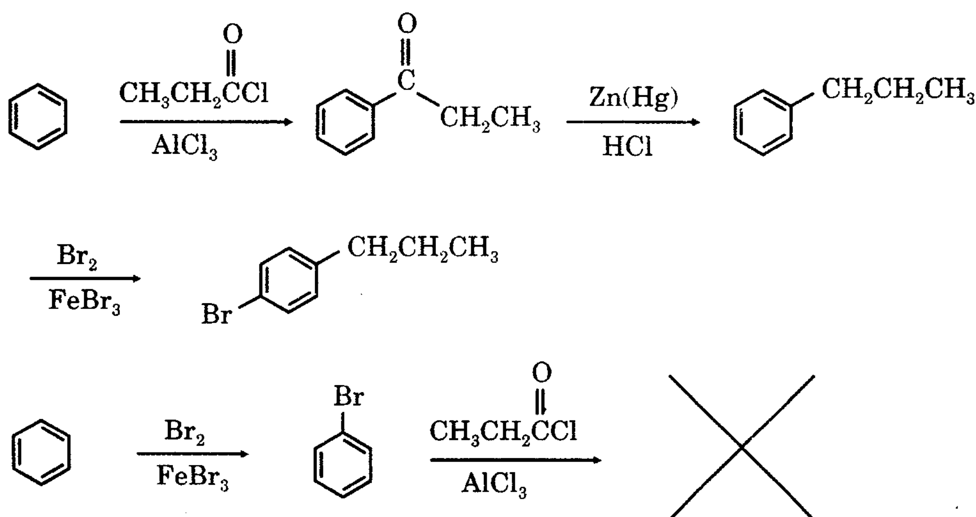
Khác với phản ứng alkyl hóa vào nhân thơm, phản ứng acyl hóa không có khả năng tạo sản phẩm thế nhiều lần. Sản phẩm của phản ứng thế một lần có chứa nhóm carbonyl, là nhóm thế hút điện tử mạnh, giảm hoạt cho nhân thơm. Vì vậy, sẽ ngăn cản không cho nhóm thế thứ hai tấn công vào nhân thơm đã bị giảm hoạt. Các nhân thơm giảm hoạt thường tham gia phản ứng acyl hóa rất chậm với tốc độ không đáng kể, vì vậy khi điều chế ketone chứa hai gốc hydrocarbon thơm, cần phải chọn tác chất thích hợp. Ví dụ, trong phản ứng tổng hợp *m*-nitrobenzophenone sau đây, cần phải đi từ phản ứng giữa benzene và *m*-nitrobenzoyl chloride. Phản ứng acyl hóa giữa nitrobenzene và benzoyl chloride hầu như không xảy ra. Cần lưu ý là trong các dẫn xuất acid chloride, nhóm thế hút điện tử (ví dụ như *m*-nitrobenzoyl chloride) cũng sẽ làm tăng khả năng phản ứng của chúng.



Ví dụ, để điều chế 3-nitroacetophenone từ benzene, phải thực hiện trình tự các phản ứng acyl hóa và nitro hóa sao cho phản ứng acyl hóa có thể xảy ra. Cả hai nhóm thế trong hợp chất này đều thuộc họ nhóm thế định hướng *meta* cho nhóm thế thứ hai. Tuy nhiên trong trường hợp này, phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts phải được thực hiện trước khi thực hiện phản ứng nitro hóa. Do nhóm $-NO_2$ là nhóm thế hút điện tử mạnh và phản ứng acyl hóa vào nhân thơm sẽ không thể xảy ra khi đã có mặt nhóm thế hút điện tử mạnh như vậy.



Trong một ví dụ khác, cần điều chế 1-bromo-4-propylbenzene từ benzene. Cả hai nhóm thế trong hợp chất này đều thuộc họ nhóm thế định hướng para cho nhóm thế thứ hai. Tuy nhiên, nếu thực hiện phản ứng với Br_2 trước, phản ứng alkyl hóa hoặc acyl hóa Friedel-Crafts sau đó sẽ hầu như không xảy ra. Do đó, phản ứng Friedel-Crafts phải được thực hiện trước trong quy trình điều chế chất này. Ngoài ra, để gắn nhóm *n*-propyl vào nhân thơm, phải đi qua giai đoạn phản ứng acyl hóa, do phản ứng alkyl hóa trực tiếp *n*-propyl bromide sẽ luôn xảy ra sự chuyển vị gốc alkyl từ *n*-propyl thành isopropyl.



Để thực hiện phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts, có thể sử dụng cả bốn dẫn xuất halogen của acid halide để làm tác nhân acyl hóa. Trong nhiều trường hợp, thực nghiệm cho thấy với cùng một gốc alkyl, tốc độ phản ứng acyl hóa vào nhân thơm sẽ giảm dần theo trật tự:

$$RCOI > RCOBr > RCOCl > RCOF$$

Dẫn xuất chloride của formic acid không bền, nên không thể sử dụng làm tác nhân acyl hóa. Muốn thực hiện phản ứng formyl hóa vào nhân thơm, phải dùng hỗn hợp CO/HCl với sự có mặt của xúc tác $AlCl_3$ hay CuCl. Tác nhân acyl hóa trong trường hợp này là cation $HC^+=O$ (phương pháp Gattermann-Koch). Cũng có thể thay thế khí CO bằng HCN khan và sau đó qua giai đoạn thủy phân trong môi trường acid yếu để thực hiện phản ứng formyl hóa vào nhân thơm. Ngoài ra, cũng có thể thay HCN bằng các dẫn xuất RCN để điều chế các ketone thơm.

$$H_3C-C_6H_5 + CO + HCl\ [H-C(=O)-Cl] \xrightarrow{AlCl_3} H_3C-C_6H_4-CHO + HCl$$

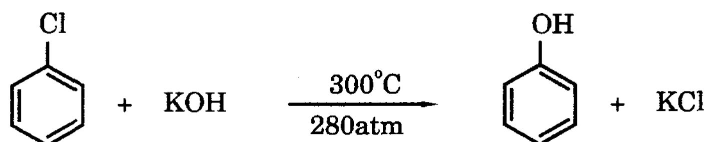
$$H_3C-O-C_6H_5 + HCN + HCl\ [H-C(=NH)-Cl] \xrightarrow{AlCl_3} \left[H_3C-O-C_6H_4-C(=\overset{+}{N}H_2)-H\right]Cl^-$$

$$\xrightarrow[-NH_4Cl]{H_2O} H_3C-O-C_6H_4-CHO$$

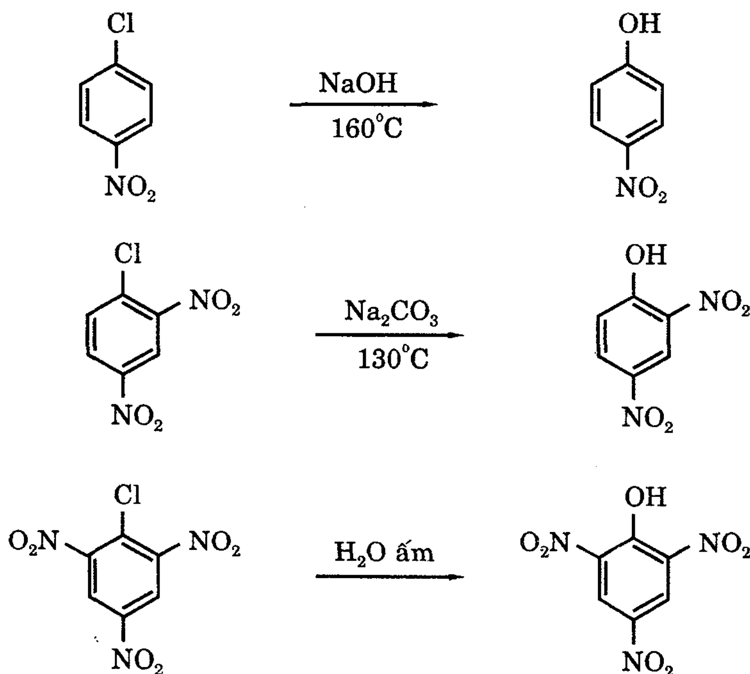
8.6.7 Phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm

Thông thường nhân thơm giàu điện tử nên sẽ ưu tiên cho phản ứng thế ái điện tử. Phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm thường khó xảy ra và hầu như không xảy ra ở điều kiện thường. Ví dụ như phản ứng điều chế phenol từ chlorobenzene cần phải thực hiện trong điều kiện khắc nghiệt ở 300°C và áp suất cao 280 *atm*. Các phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm không phải là phản ứng đặc trưng cho các hợp

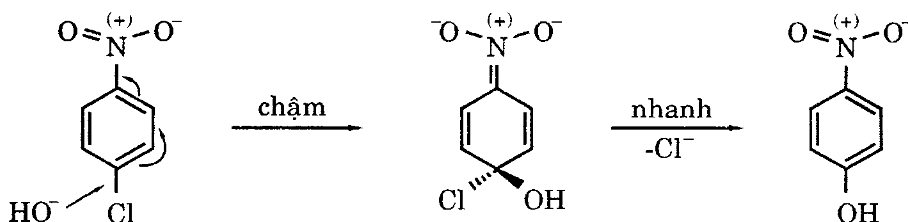
chất này, tuy nhiên lại có tầm quan trọng trong công nghệ, ví dụ sản xuất phenol từ chlorobenzene trong kiềm hay sản xuất aniline từ chlorobenzene trong ammonia.



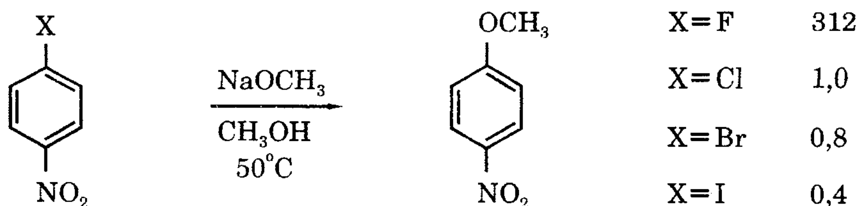
Trong trường hợp nhân thơm có những nhóm thế hút điện tử mạnh như $-NO_2$, $-NO$, $-CN$, $-SO_3H$, $-COOH$... ở vị trí *ortho-* hay *para-* so với nhóm bị thế, phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm sẽ xảy ra dễ dàng hơn nhiều. Ví dụ, chlorobenzene chỉ phản ứng với dung dịch NaOH ở 300°C và áp suất cao. Tuy nhiên, *o-* hay *p*-chloronitrobenzene tham gia phản ứng thế ái nhân với dung dịch NaOH ở 160°C. Cần lưu ý rằng nhóm $-NO_2$ ở vị trí *meta-* không có ảnh hưởng rõ rệt lên tốc độ phản ứng thế ái nhân với dung dịch NaOH. Dẫn xuất hai lần thế 2,4-dinitrochlorobenzene có thể thủy phân thành 2,4-dinitrophenol ở 130°C chỉ với dung dịch Na_2CO_3. Tương tự như vậy, dẫn xuất ba lần thế 2,4,6-trinitrochlorobenzene dễ dàng bị thủy phân trong nước ấm.



Các phản ứng như trên được cho là xảy ra theo cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử. Khác với phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử một giai đoạn ở nguyên tử carbon no, phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm tạo thành một anion trung gian có cấu trúc tương tự như phức σ nhưng mang điện tích âm. Anion này được ổn định do nhóm thế hút điện tử ở vị trí *ortho-* hay *para-* giải tỏa điện tích âm của nó. Giai đoạn tạo anion này là giai đoạn chậm, quyết định tốc độ phản ứng. Sau đó anion trung gian này thực hiện phản ứng tách loại để cho sản phẩm thế. Ví dụ, trong trường hợp phản ứng thủy phân *p*-nitrophenol, cơ chế phản ứng được mô tả như sau:



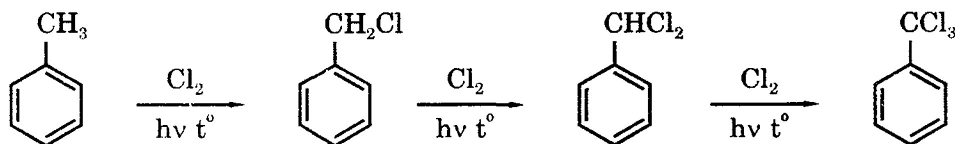
Trong phản ứng thế ái nhân vào nguyên tử carbon no, dẫn xuất alkyl fluoride thường tham gia phản ứng rất chậm so với các dẫn xuất của halogen khác. Tuy nhiên, phản ứng thế ái nhân của dẫn xuất fluoride của hydrocarbon thơm có chứa nhóm thế hút điện tử ở vị trí *ortho-* hay *para-* lại xảy ra dễ dàng hơn nhiều so với các dẫn xuất tương ứng của chloride, bromide hay iodide. Ví dụ, tốc độ tương đối của phản ứng thế ái nhân giữa $NaOCH_3$ và các dẫn xuất của nitrobenzene trong methanol ở 50°C được sắp xếp như sau đây, trong đó dẫn xuất fluoride có khả năng phản ứng cao hơn hẳn các dẫn xuất khác. Đây là điểm khác biệt giữa phản ứng thế ái nhân vào nguyên tử carbon no và thế ái nhân vào nhân thơm.



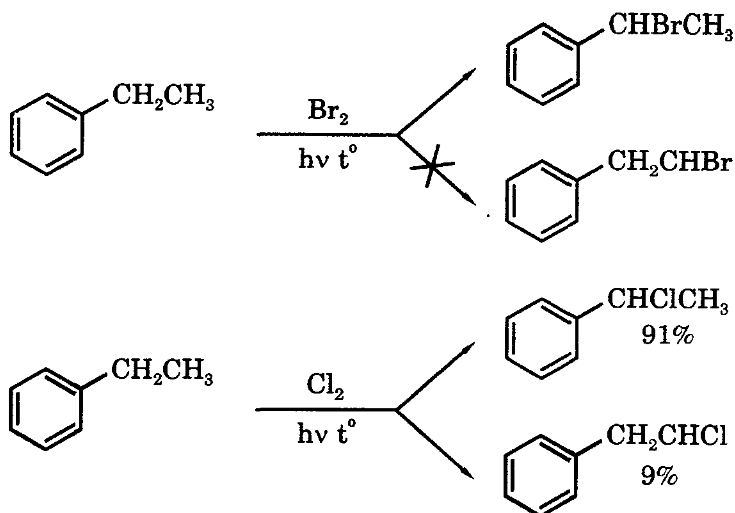
8.6.8 Phản ứng thế vào gốc alkyl của dẫn xuất alkylbenzene

Rõ ràng phản ứng halogen hóa vào dẫn xuất alkylbenzene có thể xảy ra theo hai hướng khác nhau, tùy vào điều kiện thực hiện phản ứng. Nếu sử dụng xúc tác là Lewis acid như $FeCl_3$, $AlCl_3$... thì xảy ra phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm. Nếu thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao hoặc trong ánh sáng tử ngoại thì xảy ra phản ứng thế vào gốc alkyl theo cơ chế gốc tự do tương tự như phản ứng halogen hóa alkane.

Tương tự như phản ứng halogen hóa alkane, phản ứng halogen hóa mạch nhánh của các dẫn xuất alkylbenzene cũng có khả năng hình thành sản phẩm thế nhiều lần dichloro, trichloro ngoài sản phẩm thế một lần. Ví dụ, toluene có thể tham gia phản ứng với chlorine ở nhiệt độ cao hay trong ánh sáng tử ngoại để cho ra các sản phẩm benzyl chloride (thế một lần), benzal chloride (thế hai lần), benzotrichloride (thế ba lần).

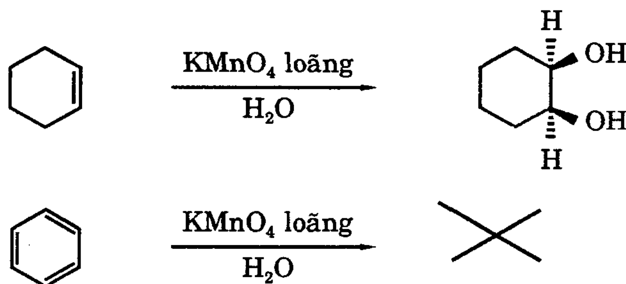


Vì phản ứng thế halogen vào gốc alkyl xảy ra theo cơ chế gốc tự do, nên gốc tự do sinh ra càng bền thì phản ứng sẽ xảy ra càng dễ dàng. Độ bền của các gốc tự do được sắp xếp theo trật tự: gốc allyl, gốc benzyl > gốc bậc 3 > gốc bậc 2 > gốc bậc 1 > $\dot{C}H_3$ > gốc vinyl. Do độ bền của gốc benzyl lớn nhất, nguyên tử hydrogen benzyl, tức là nguyên tử hydrogen của carbon gắn trực tiếp vào vòng thơm, sẽ dễ bị thay thế bằng halogen nhất. Tương tự như phản ứng halogen hóa alkane, phản ứng brom hóa có tính chọn lọc cao hơn phản ứng chlo hóa, tuy nhiên sự khác biệt không nhiều đối với phản ứng thế vào gốc alkyl của alkylbenzene. Ví dụ, phản ứng brom hóa mạch nhánh của ethyl benzene chỉ cho một sản phẩm duy nhất là 1-bromo-1-phenylethane. Phản ứng chlor hóa ethylbenzene cho hai sản phẩm thế, trong đó sản phẩm chính là 1-chloro-1-phenylethane chiếm tỷ lệ 91%, sản phẩm phụ 2-chloro-1-phenylethane chiếm 9%.

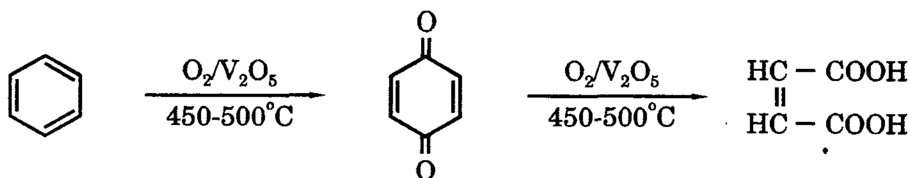


8.6.9 Phản ứng oxy hóa

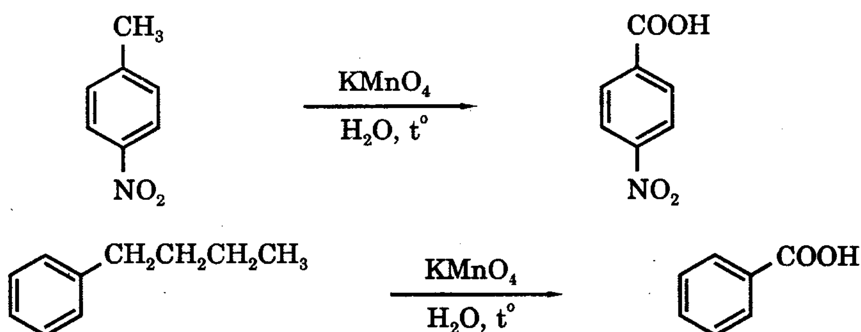
Ở điều kiện thường, nhân benzene trơ đối với các tác nhân oxy hóa. Ví dụ phản ứng oxy hóa benzene với dung dịch $KMnO_4$ loãng ở nhiệt độ thấp không xảy ra như ở alkene tương ứng.



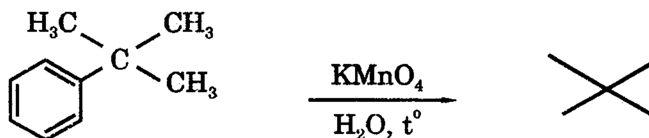
Trong điều kiện nghiêm ngặt, ví dụ oxy hóa benzene bằng oxy với sự có mặt của xúc tác V_2O_5 ở 450÷500°C, benzene sẽ bị oxy hóa cắt mạch.



Mặc dù nhân benzene khó tham gia phản ứng oxy hóa, các gốc alkyl của các dẫn xuất alkylbenzene lại có thể tham gia phản ứng oxy hóa. Khi đó, gốc alkyl sẽ bị oxy hóa thành nhóm carboxyl –COOH. Tác nhân oxy hóa thường được sử dụng là $KMnO_4$, $Na_2Cr_2O_7$ hay nitric acid loãng. Phản ứng oxy hóa vào mạch nhánh của alkylbenzene thường khó hơn phản ứng oxy hóa vào alkene, do đó thời gian phản ứng thường kéo dài hơn. Cần lưu ý là các gốc alkyl mạch dài của alkylbenzene khi bị oxy hóa vẫn bị cắt mạch thành nhóm –COOH tương tự như oxy hóa toluene.



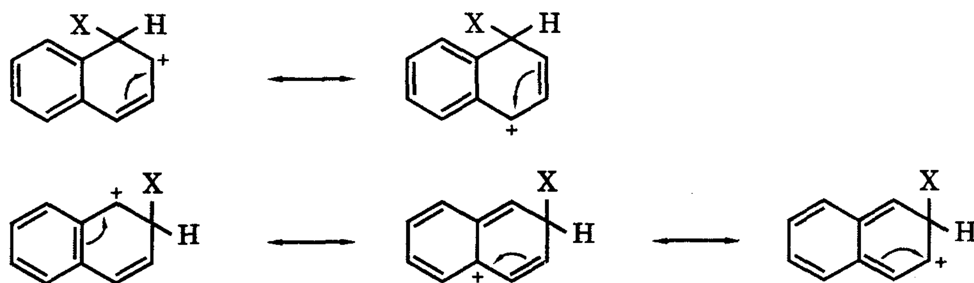
Cơ chế phản ứng oxy hóa mạch nhánh của alkyl benzene rất phức tạp, được cho là xảy ra tại liên kết C–H ở nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhân benzene. Phản ứng đi qua giai đoạn trung gian là tạo thành gốc tự do benzyl, trước khi hình thành sản phẩm benzoic acid. Do đó các dẫn xuất alkylbenzene không có nguyên tử hydrogen benzyl sẽ không tham gia phản ứng oxy hóa này. Ví dụ, phản ứng oxy hóa *t*-butylbenzene ở điều kiện tương tự như oxy hóa toluene hay *n*-butylbenzene không xảy ra để tạo thành benzoic acid.



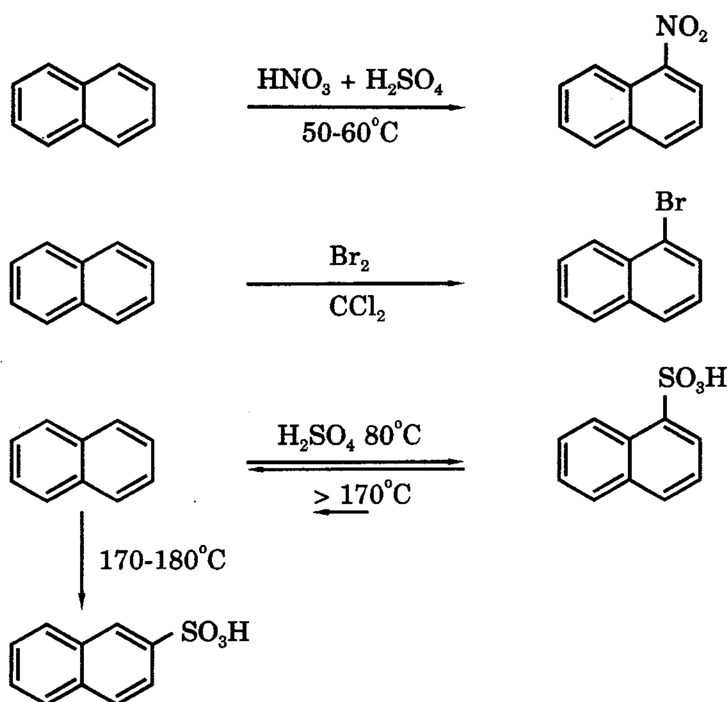
8.6.10 Phản ứng thế ái điện tử của hydrocarbon thơm đa vòng

Các hợp chất hydrocarbon thơm đa vòng quan trọng thường gặp là naphthalene, anthracene, phenanthrene... Các hợp chất này đều thu được từ quá trình chưng cất nhựa than đá. Tương tự như benzene, các hợp chất thơm đa vòng này vẫn tham gia các phản ứng thế ái điện tử đặc trưng cho hợp chất thơm. Phản ứng xảy ra với sự tạo thành phức π và chuyển chậm thành phức σ, sau đó tách proton để tạo sản phẩm thế và tái sinh xúc tác như một phản ứng thế ái điện tử thông thường. Ở đây chỉ giới thiệu sơ lược về các quy luật thế ái điện tử vào vòng naphthalene.

Do sự phân bố mật độ điện tử trong naphthalene không giống như trong vòng benzene, các vị trí α và β (tức là vị trí 1 và 2) thường tham gia phản ứng, trong đó vị trí α thường hoạt động hơn vị trí β nên có khả năng phản ứng cao hơn. Điều này được giải thích dựa vào độ bền của phức σ trung gian. Trong trường hợp tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí α, phức σ được bền hóa bằng hiệu ứng của các nhóm allyl mà hệ liên hợp thơm của nhân thơm thứ hai vẫn được bảo toàn. Ngược lại, khi tác nhân ái điện tử tấn công vào vị trí β, để phức σ được bền hóa bằng các nhóm allyl, tính thơm của vòng benzene thứ hai không được bảo toàn, do đó kém bền hơn.



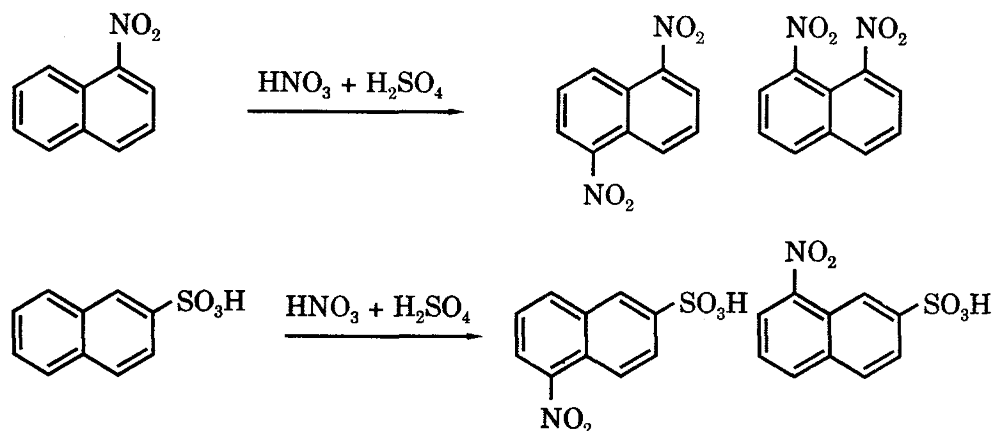
Ví dụ, phản ứng nitro hóa naphthalene bằng hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 đậm đặc cho sản phẩm chính là sản phẩm thế vào vị trí α. Phản ứng halogen hóa vào naphthalene cũng cho sản phẩm thế vào vị trí α, phản ứng xảy ra dễ hơn so với trường hợp của benzene và không cần phải dùng xúc tác.



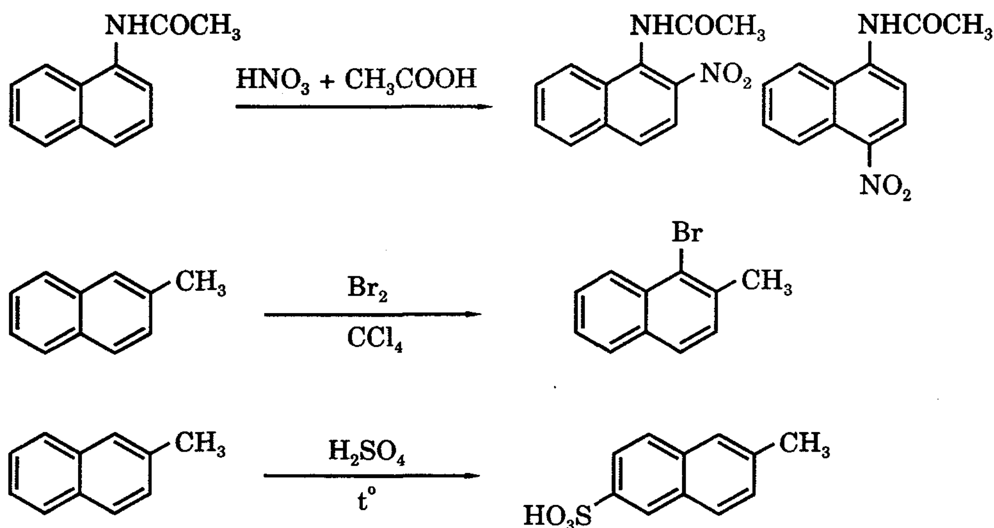
Trong trường hợp phản ứng sulfo hóa vào naphthalene, nếu thực hiện phản ứng ở 80°C thì sản phẩm chính là sản phẩm thế vào vị trí α. Nếu thực hiện phản ứng ở 170°C thì thu được sản phẩm thế vào vị trí β. Cần lưu ý là đun nóng đồng phân α lên 170°C thì vẫn thu được đồng phân β, nghĩa là hai đồng phân α và β có thể chuyển hóa lẫn nhau, tùy thuộc vào nhiệt độ phản ứng.

Khi trong vòng naphthalene có sẵn một nhóm thế, sự định hướng của nhóm thế thứ hai trở nên phức tạp hơn nhiều so với trường hợp benzene. Từ số liệu thực nghiệm, người ta rút ra một số quy luật thế vào naphthalene có mang nhóm thế như sau:

- Khi trong nhân naphthalene có chứa sẵn một nhóm thế hút điện tử và định hướng *meta-* thì nhóm thế thứ hai sẽ định hướng vào vòng thơm thứ hai chứ không vào vị trí *meta-* của vòng thơm thứ nhất. Các nhóm thế hút điện tử này dù ở vị trí α hay β (tức là vị trí 1 và 2) thì nhóm thế thứ hai vẫn vào vị trí 5 và 8.



- Nếu trong nhân naphthalene có chứa sẵn một nhóm thế đẩy điện tử và định hướng *ortho-* và *para-* thì nhóm thế thứ hai sẽ định hướng vào vòng benzene thứ nhất, tức là vòng benzene chứa nhóm thế đẩy điện tử đó. Nếu nhóm thế đẩy điện tử ở vị trí α thì nhóm thế thứ hai sẽ chủ yếu vào vị trí *ortho-* và *para-* so với nhóm thế đó, tức là vào các vị trí 2 và 4 của vòng naphthalene. Nếu nhóm thế đẩy điện tử ở vị trí β thì nhóm thế thứ hai sẽ chủ yếu vào vị trí α của vòng naphthalene. Trừ trường hợp phản ứng sulfo hóa, khi nhóm thế đẩy điện tử ở vị trí β thì sẽ thu được sản phẩm thế ở vị trí 6 của vòng naphthalene.



8.7 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA HỢP CHẤT HYDROCARBON THƠM

Benzene nói riêng và các hợp chất hydrocarbon thơm nói chung có nhiều ứng dụng quan trọng trong công nghệ hóa học. Benzene, toluene, xylene... có khả năng hòa tan nhiều hợp chất hữu cơ (kể cả nhiều hợp chất dầu mỡ và polymer) nên thường được sử dụng rộng rãi làm dung môi. Do benzene rất độc đối với cơ thể người nên ngày nay người ta đang tìm cách thay thế benzene bằng các dung môi thích hợp khác. Tuy nhiên, cho đến nay benzene vẫn đang là một trong những dung môi quan trọng của công nghệ hóa học.

Phản ứng nitro hóa các hợp chất hydrocarbon thơm tạo thành những hợp chất trung gian quan trọng. Ví dụ, từ các hợp chất nitro này có thể điều chế được các amine thơm và các dẫn xuất của chúng, là những hợp chất trung gian để điều chế các dược phẩm như thuốc hạ nhiệt hay kháng sinh. Các hợp chất nitro này còn là những hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất màu cũng như nhiều loại thuốc nhuộm tổng hợp. Nhóm nitro là một trong những nhóm trợ màu quan trọng, các hợp chất hydrocarbon thơm chứa nhiều nhóm nitro sẽ mang màu và bền với ánh sáng. Ngoài ra, phản ứng nitro hóa toluene được dùng để tổng hợp thuốc nổ TNT (2,4,6-trinitrotoluene). Nhiều loại thuốc nổ khác cũng được tổng hợp nhờ vào phản ứng nitro hóa các hợp chất hydrocarbon thơm.

Tương tự như vậy, phản ứng sulfo hóa các hợp chất hydrocarbon thơm được sử dụng để tổng hợp nhiều hợp chất trung gian quan trọng, ví dụ một số loại phẩm màu dùng trong công nghệ nhuộm in chứa nhóm sulfonate. Phản ứng sulfo hóa các alkyl benzene (là sản phẩm của phản ứng alkyl hóa benzene) có mạch nhánh chứa 10-14 nguyên tử carbon được sử dụng để tổng hợp các chất hoạt động bề mặt quan trọng trong ngành sản xuất các sản phẩm tẩy rửa cũng như nhiều ngành công nghiệp khác.

Từ benzene, có thể tổng hợp styrene nhờ vào phản ứng thế và tách hydrogen. Styrene là một trong những monomer quan trọng, được sử dụng rộng rãi cho ngành công nghiệp sản xuất chất dẻo. Từ xylene có thể điều chế benzene dicarboxylic acid, là nguyên liệu của ngành sản xuất sợi hóa học polyester. Ngoài ra, benzene còn là nguyên liệu để sản xuất nhiều loại tơ sợi tổng hợp quan trọng khác.

Chương 9

CÁC DẪN XUẤT HALOGEN VÀ HỢP CHẤT CƠ MAGNESIUM

9.1 CẤU TẠO CHUNG

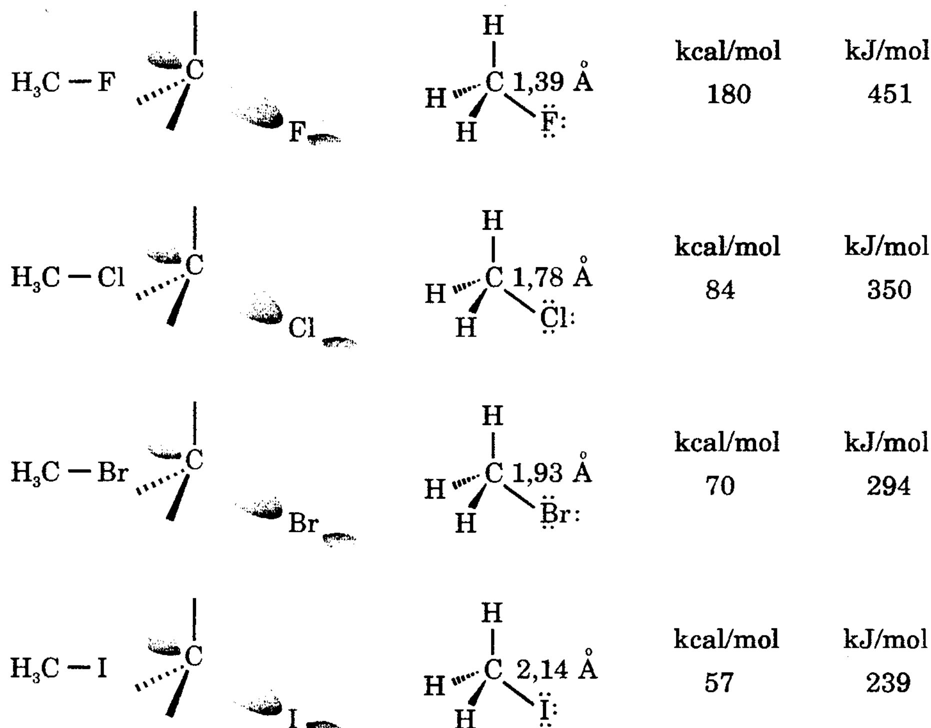
Khi thay thế một hay nhiều nguyên tử hydrogen trong phân tử hydrocarbon bằng các nguyên tử halogen (F, Cl, Br, I), sẽ thu được các dẫn xuất halogen tương ứng. Tùy theo cấu tạo của gốc hydrocarbon, dẫn xuất halogen có thể được chia thành:

- Dẫn xuất halogen no (nguyên tử halogen liên kết với gốc hydrocarbon no), ví dụ: $CH_3 - CH_2 - CH_2 - Cl$
- Dẫn xuất halogen không no (nguyên tử halogen liên kết với gốc hydrocarbon không no), ví dụ: $CH_2 = CH - Cl$
- Dẫn xuất halogen thơm (nguyên tử halogen liên kết với gốc hydrocarbon thơm), ví dụ: C_6H_5-Cl

Ngoài ra, tùy theo số nguyên tử halogen có trong phân tử, dẫn xuất halogen có thể được chia thành dẫn xuất monohalogen (ví dụ CH_3Cl), dẫn xuất dihalogen (ví dụ (CH_2Cl_2), dẫn xuất trihalogen (ví dụ $CHCl_3$), và dẫn xuất polyhalogen (trong phân tử chứa nhiều hơn ba nguyên tử halogen). Dựa vào bậc của nguyên tử carbon liên kết với nguyên tử halogen, sẽ có dẫn xuất halogen bậc một (ví dụ CH_3CH_2Cl), dẫn xuất halogen bậc hai (ví dụ $CH_3CHClCH_3$), dẫn xuất halogen bậc ba (ví dụ $(CH_3)_3CCl$).

Dẫn xuất halogen thơm và dẫn xuất halogen không no, trong đó nguyên tử halogen liên kết trực tiếp với liên kết đôi C=C có hoạt tính kém, thường ít được chú ý đến. Ở đây chỉ tập trung nghiên cứu các dẫn

xuất halogen no là alkyl halide (alkyl halogenua). Liên kết C-X (X: halogen) được hình thành do sự xen phủ giữa một orbital lai hóa sp^3 của nguyên tử carbon với một orbital lai hóa sp^3 của nguyên tử halogen. Do mật độ điện tử của các orbital giảm khi kích thước orbital tăng, liên kết C-X trở nên dài hơn và yếu hơn khi đi từ C-F đến C-I. Sự hình thành liên kết, độ dài liên kết, và năng lượng liên kết của các dẫn xuất monohalogen của methane được giới thiệu ở hình 9.1 dưới đây.



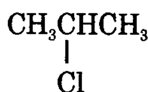
Hình 9.1 *Sự hình thành liên kết, độ dài liên kết, năng lượng liên kết của các* CH_3X

9.2 DANH PHÁP

9.2.1 Tên thông thường

Tên thông thường của dẫn xuất alkyl halide (alkyl halogenua) được đặt tên gốc alkyl (liên kết trực tiếp với nguyên tử halogen) đi trước tiếp vĩ ngữ 'halide (halogenua)'. Tên thông thường chỉ được sử dụng trong trường hợp các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) đơn giản.

Ví dụ:

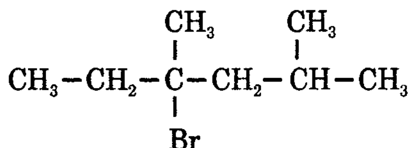

n-butyl bromide (bromua) *isopropyl chloride (clorua)* *benzyl chloride (clorua)*

Một số tên thông thường của dẫn xuất halogen được IUPAC sử dụng, ví dụ: fluoroform ($CHCF_3$), chloroform ($CHCl_3$), bromoform ($CHBr_3$), iodoform (CHI_3), carbon tetrachloride (CCl_4)...

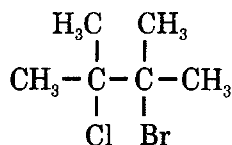
9.2.2 Tên IUPAC

Theo cách gọi tên IUPAC, halogen được xem là nhóm thế halo (fluoro, chloro, bromo, iodo) gắn vào mạch carbon. Theo cách gọi tên như vậy, các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) sẽ có tên IUPAC là *haloalkane*. Các nguyên tắc gọi tên IUPAC trong trường hợp này cũng tương tự như trường hợp gọi tên IUPAC của alkane, alkene hoặc alkyne đã trình bày:

- Chọn mạch carbon dài nhất có chứa nguyên tử halogen làm mạch chính
- Đánh số thứ tự sao cho nhóm thế có chỉ số nhỏ nhất, bất kể đó là nhóm thế halo- hay alkyl-
- Khi có nhiều nhóm thế giống nhau: dùng các tiếp đầu ngữ *di-, tri-, tetra-* để chỉ số lượng nhóm thế
- Nếu có nhiều nhóm thế halo- khác nhau, sắp xếp các nhóm thế theo thứ tự của bảng chữ cái
- Nếu mạch chính có thể đánh số từ hai đầu, ưu tiên nhóm thế đứng trước theo thứ tự của bảng chữ cái.



4-bromo-2,4-dimethylhexane



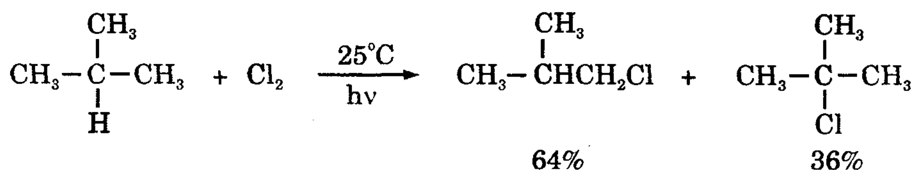
2-bromo-3-chloro-2,3-dimethylbutane

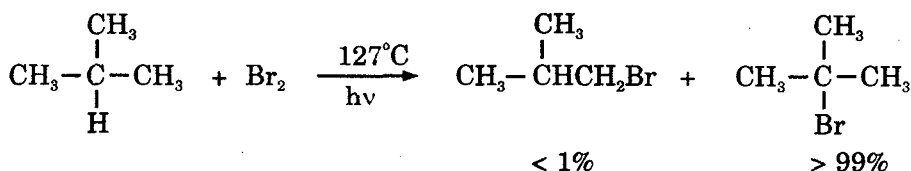
9.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

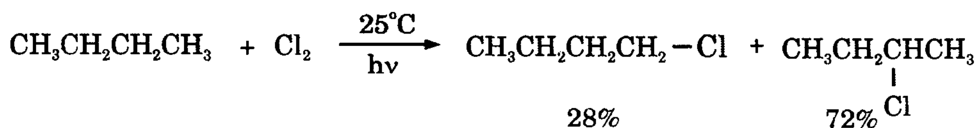
9.3.1 Đi từ alkane

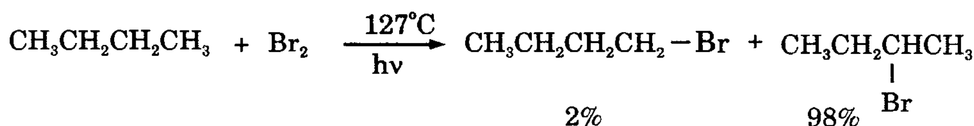
Các alkane có thể tham gia phản ứng với Cl_2 và Br_2 trong điều kiện có ánh sáng tử ngoại hoặc nhiệt độ cao, hình thành các sản phẩm haloalkane. F_2 cũng có khả năng cho phản ứng tương tự, tuy nhiên phải thực hiện phản ứng trong một thiết bị đặc biệt có khả năng giải nhiệt tốt và F_2 phải được pha loãng với khí trơ. Quá trình iod hóa không xảy ra, do HI có khả năng khử dẫn xuất iodoalkane thành alkane ban đầu. Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do, bao gồm ba giai đoạn: khơi mào, phát triển mạch, và ngắt mạch, tương tự như những phản ứng theo cơ chế gốc tự do khác.

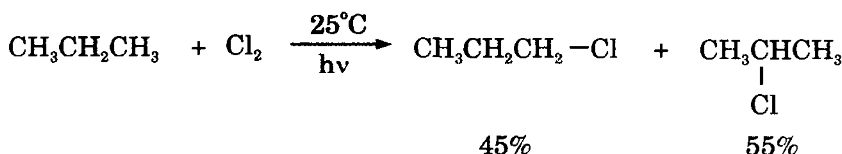
Mặc dù phản ứng chlor hóa có tốc độ lớn hơn phản ứng brom hóa, phản ứng brom hóa luôn luôn có tính chọn lọc tốt hơn. Thực nghiệm cho thấy cả hai phản ứng đều cho một hỗn hợp các sản phẩm với tỷ lệ khác nhau. Tuy nhiên, trong hỗn hợp sản phẩm của phản ứng chlor hóa, không có đồng phân nào vượt trội hẳn so với các đồng phân khác. Ngược lại, trong hỗn hợp sản phẩm của phản ứng brom hóa, có một đồng phân chiếm tỷ lệ lớn, khoảng 97 ÷ 99%, nên có thể coi đó là sản phẩm chính của phản ứng. Chẳng hạn phản ứng giữa isobutene và Cl_2 cho hai sản phẩm với tỷ lệ như sau: 1-chloro-2-methylpropane (isobutyl chloride) chiếm tỷ lệ 64%, 2-chloro-2-methylpropane (*tert*-butyl chloride) chiếm tỷ lệ 36%. Trong khi đó phản ứng với Br_2 sẽ cho trên 99% sản phẩm là 2-bromo-2-methylpropane (*tert*-butyl bromide).

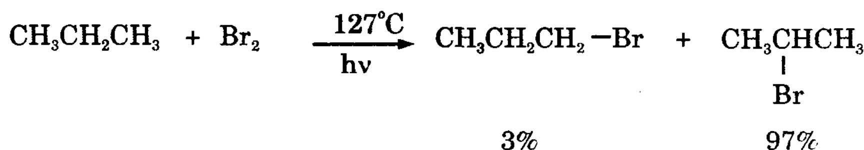






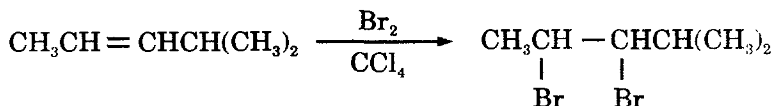






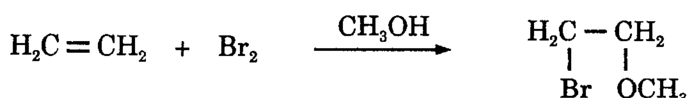
9.3.2 Đi từ alkene và alkyne

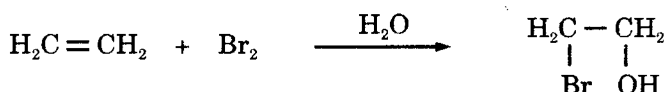
Các halogen, thường là Cl_2 hoặc Br_2, có khả năng phản ứng dễ dàng với các alkene trong các dung môi trơ như CCl_4 hay CS_2 tạo thành các sản phẩm 1,2-dihalide (1,2-dihalogenua) hay còn gọi là sản phẩm vicinal dihalide (*vic*-dihalogenua). Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường (A_E). F_2 tham gia phản ứng cộng vào liên kết đôi C=C rất mãnh liệt, thường đưa đến sự cắt mạch carbon, nên không được sử dụng trực tiếp. I_2 tham gia phản ứng cộng hợp vào alkene rất chậm, các sản phẩm 1,2-diiodide thường không bền, dễ bị tách loại iodine tạo alkene ban đầu.

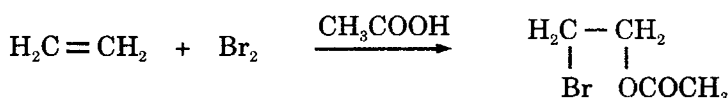


Phản ứng cộng hợp halogen vào liên kết đôi C=C xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường như trên. Dung môi cũng có thể đóng vai trò làm tác nhân ái nhân, tấn công vào cation vòng trung gian để tạo ra các sản phẩm cộng hợp tương ứng. Ví dụ phản ứng cộng hợp Br_2 vào ethylene nếu tiến hành trong các dung môi như H_2O, CH_3OH, CH_3COOH thì sản phẩm chính của phản ứng không phải là 1,2-dibromoethane mà lần lượt là 2-bromoethanol, 1-bromo-2-methoxyethane, 2-bromoethyl acetate. Cần lưu ý là các dung môi như

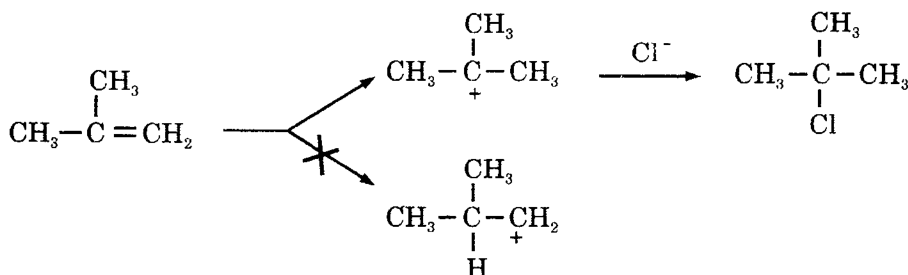
H_2O, CH_3OH, CH_3COOH không tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C nếu không có xúc tác thích hợp.



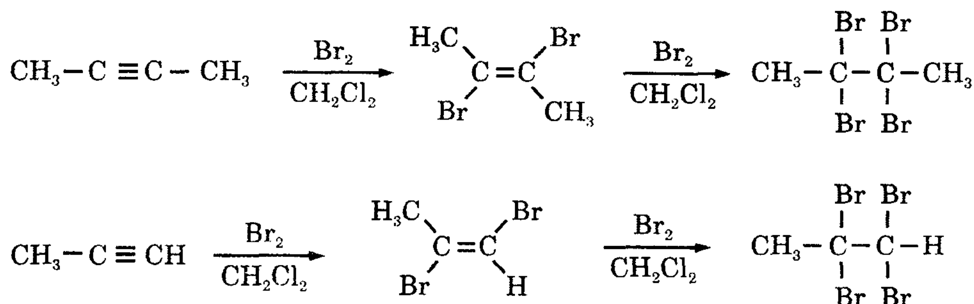




Các hydrogen halide (hydro halogenua) như HCl, HBr, HI (HX) có thể tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C tạo thành các dẫn xuất alkyl halide (alkyl halogenua) tương ứng. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho hơi HCl, HBr hay HI khan nước di trực tiếp vào alkene. Trong một số trường hợp, có thể dùng dung môi phân cực như CH_3COOH để hòa tan cả hydrogen halide phân cực và alkene không phân cực. Các dung dịch hydrogen halide trong H_2O không được sử dụng để tránh phản ứng cộng hợp nước vào alkene tạo sản phẩm phụ. Cả bốn hydrogen halide HF, HCl, HBr, HI (HX) đều có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp với các alkene. Phản ứng diễn ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử vào liên kết đôi C=C thông thường. Phản ứng xảy ra theo hướng tạo thành carbocation trung gian bền hơn. Ví dụ trong các phản ứng cộng hợp HCl vào isobutylene hay 2-methyl-2-butene dưới đây, phản ứng xảy ra theo hướng tạo thành các carbocation trung gian bậc 3 bền hơn do tác dụng của các hiệu ứng siêu liên hợp dương (+H) và hiệu ứng cảm ứng dương (+I).

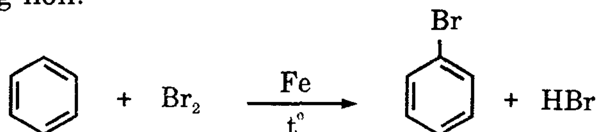


Tương tự như alkene, các alkyne có khả năng tham gia phản ứng cộng với Cl_2 hay Br_2. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường, đi qua giai đoạn tạo carbocation trung gian bền nhất. Phản ứng cộng hợp Cl_2 hay Br_2 vào alkyne thường được thực hiện trong dung môi CH_2Cl_2 hay CCl_4. Hai nguyên tử halogen tấn công vào hai phía khác nhau của liên kết đôi (phản ứng cộng hợp theo kiểu *trans-)*, do đó thu được sản phẩm trung gian là *trans*-alkene. Khi sử dụng một lượng dư halogen, phản ứng cộng hợp lần thứ 2 xảy ra, thu được dẫn xuất tetrahalogen của alkane tương ứng.



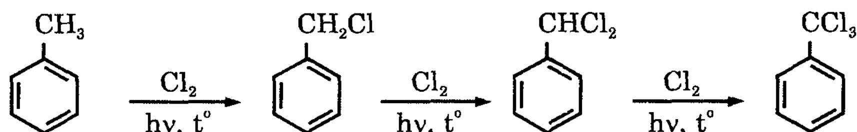
9.3.3 Halogen hóa hydrocarbon thơm

Có thể điều chế các dẫn xuất halogen của hydrocarbon thơm bằng phản ứng halogen hóa vào nhân thơm hoặc vào mạch nhánh. Nếu sử dụng xúc tác là Lewis acid như $FeCl_3$, $AlCl_3$... thì xảy ra phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm. Trong dung môi phân cực hay dung môi có tính acid, phản ứng thế có thể xảy ra mà không cần thêm xúc tác, tuy nhiên tốc độ phản ứng rất chậm. Khi có mặt xúc tác, ví dụ như bột sắt, tốc độ phản ứng tăng lên rất nhiều lần. Thật ra sắt không phải là xúc tác cho phản ứng này, mà muối $FeCl_3$ hay $FeBr_3$ được sinh ra do phản ứng giữa Cl_2 hay Br_2 với sắt, mới là xúc tác thật sự cho phản ứng này. Dưới tác dụng của xúc tác là các Lewis acid như $FeCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$... phân tử halogen bị phân cực mạnh tạo ra các tác nhân ái điện tử mạnh hơn, tấn công vào nhân thơm dễ dàng hơn.



Nếu thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao hoặc trong ánh sáng tử ngoại thì xảy ra phản ứng thế vào gốc alkyl theo cơ chế gốc tự do.

Tương tự như phản ứng halogen hóa alkane, phản ứng halogen hóa mạch nhánh của các dẫn xuất alkylbenzene cũng có khả năng hình thành sản phẩm thế nhiều lần dichloro, trichloro ngoài sản phẩm thế một lần. Ví dụ toluene có thể tham gia phản ứng với Cl_2 ở nhiệt độ cao hay trong ánh sáng tử ngoại để cho ra các sản phẩm benzyl chloride (thế một lần), benzal chloride (thế hai lần), benzotrichloride (thế ba lần).



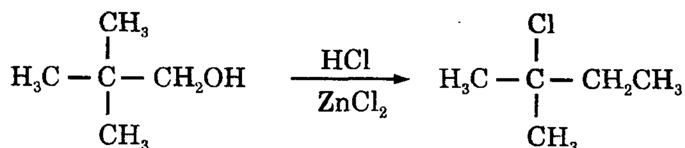
9.3.4 Đi từ alcohol

Alcohol có thể chuyển hóa thành dẫn xuất alkyl halide (halogenua) bằng cách sử dụng nhiều tác nhân khác nhau, trong đó thông dụng nhất là hydrogen halide (halogenua) (HCl, HBr, HI). Ngoài ra có thể sử dụng các tác nhân như phosphorous trichloride (PCl_3), phosphorous pentachloride (PCl_5), hoặc thionyl chloride ($SOCl_2$). Phản ứng giữa alcohol và hydrogen halide là phản ứng thuận nghịch, muốn cân bằng dịch chuyển theo chiều thuận, người ta thường sử dụng H_2SO_4 hay $ZnCl_2$ khan làm xúc tác và cũng là tác nhân hút nước từ phản ứng. Khả năng phản ứng của các hydrogen halide giảm dần: HI > HBr > HCl. HCl chỉ tham gia phản ứng khi có mặt xúc tác $ZnCl_2$ khan.

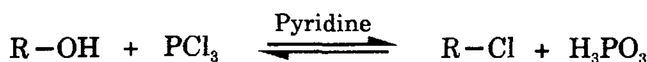




Khi điều chế dẫn xuất alkyl halide (halogenua) bằng phản ứng giữa alcohol và hydrogen halide (halogenua) với các xúc tác acid, có khả năng xảy ra sự chuyển vị khung carbon:



Để nâng cao hiệu suất phản ứng cũng như để tránh khả năng xảy ra sự chuyển vị khung carbon, người ta sử dụng các tác nhân như PCl_3, PCl_5, $SOCl_2$. Các phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi là pyridine. Pyridine còn đóng vai trò là một base, trung hòa HCl, HBr sinh ra, tránh xảy ra phản ứng chuyển vị. Ngoài ra, pyridine là một tác nhân ái nhân yếu, không tham gia phản ứng thế ái nhân hình thành các sản phẩm phụ.

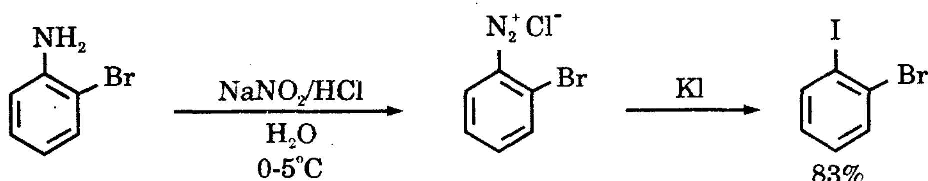


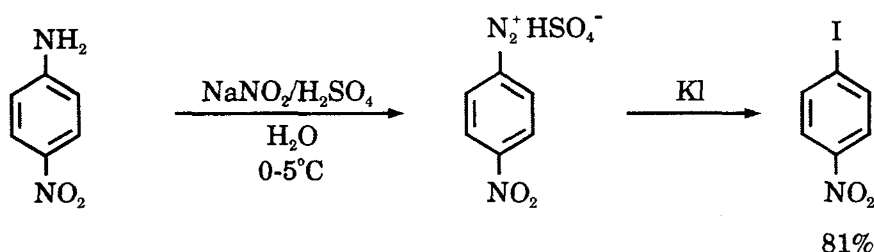




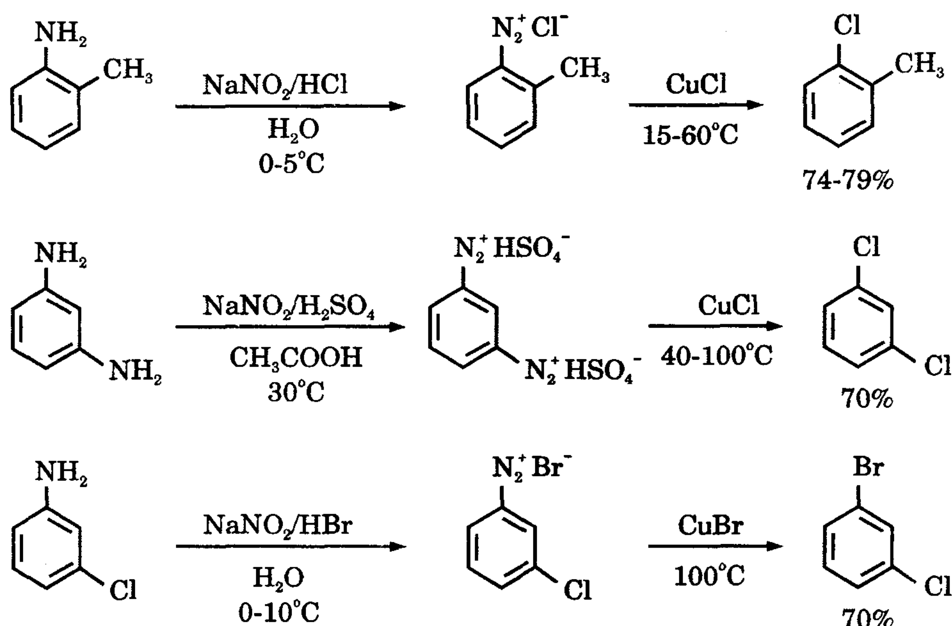
9.3.5 Đi từ muối diazonium thơm

Đây là một phương pháp điều chế các dẫn xuất halogen của hydrocarbon thơm, đi qua giai đoạn điều chế các hợp chất amine thơm và muối diazonium thơm tương ứng. Phản ứng giữa muối diazonium và KI được xem là phương pháp chuẩn để điều chế C_6H_5I và dẫn xuất từ benzene cũng như từ các hợp chất hydrocarbon thơm khác. Thông thường, dung dịch KI được cho vào dung dịch muối diazonium, sau đó hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng hoặc gia nhiệt thêm để tăng tốc độ phản ứng.

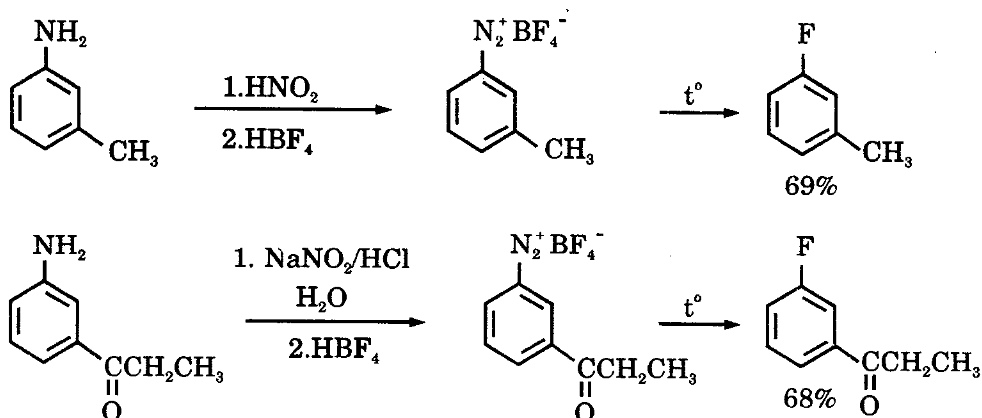




Trong trường hợp điều chế các hợp chất chloroarene hoặc chlorobenzene, không thể sử dụng KCl hay KBr mà phải sử dụng muối CuCl hoặc CuBr. Phản ứng này được gọi là phản ứng Sandmeyer. Phản ứng Sandmayer được cho là xảy ra theo cơ chế gốc tự do, đi qua giai đoạn hình thành gốc tự do $C_6H_5^{(\bullet)}$ dưới tác dụng của Cu (I). Thông thường, acid HX dùng trong giai đoạn diazo hóa amine và muối CuX có cùng gốc halogen, để hạn chế việc hình thành các sản phẩm phụ tương ứng.



Phản ứng điều chế dẫn xuất fluoroarene không thể thực hiện theo phương pháp flor hóa trực tiếp vào nhân thơm. Do đó, sử dụng phản ứng thế nhóm diazonium là phương pháp thích hợp nhất. Thông thường, fluoroboric acid HBF_4 được cho vào dung dịch muối diazonium, hình thành kết tủa muối diazonium fluoroborate $ArN_2^+BF_4^-$. Đây là một muối bền, có thể cô lập bằng cách lọc, rửa, sấy khô. Khi đun nóng, muối diazonium fluoroborate sẽ phân huỷ thành fluoroarene. Phản ứng có tên gọi là Schiemann. Tương tự, có thể điều chế dẫn xuất fluoroarene thông qua muối diazonium hexafluorophosphate $ArN_2^+PF_6^-$.



9.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Các dẫn xuất halogen thường có nhiệt độ sôi cao hơn các alkane tương ứng có cùng bộ khung carbon, do các dẫn xuất halogen có trọng lượng phân tử lớn hơn và là những hợp chất phân cực. Khi có cùng một gốc hydrocarbon, nhiệt độ sôi của dẫn xuất halogen tăng từ RF đến RI. Mặc dù là những hợp chất phân cực, các dẫn xuất halogen lại không tan trong nước, do không tạo được liên hết hydrogen với nước. Các dẫn xuất halogen tan được trong nhiều dung môi hữu cơ như benzene, ether, chloroform... Bảng 9.1 dưới đây giới thiệu một số thông số vật lý của các dẫn xuất halogen thường gặp.

Bảng 9.1 *Một số thông số vật lý của các dẫn xuất halogen thường gặp*

Tên gốc R-	R-F		R-Cl	
	Nhiệt độ sôi °C	Tỷ trọng	Nhiệt độ sôi °C	Tỷ trọng
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Methyl	-78,4	$0,84^{-60}$	-23,8	$0,92^{20}$
Ethyl	-37,7	...	13,1	$0,91^{15}$
n-Propyl	-2,5	$0,78^{-3}$	46,6	$0,89^{20}$
isopropyl	-9,4	$0,72^{20}$	34	$0,86^{20}$
n-Butyl	32	$0,78^{20}$	78,4	$0,89^{20}$
sec-Butyl	...	...	68	$0,87^{20}$
Isobutyl	...	...	69	$0,87^{20}$
tert-Butyl	12	$0,75^{12}$	51	84^{20}

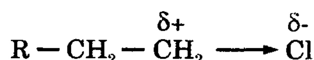
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
n-Pentyl	C2	$0,79^{20}$	108,2	$0,88^{20}$
Neopentyl	...	...	84,4	$0,87^{20}$
Vinyl	-51	$0,68^{26}$	13,9	...
Allyl	-3	...	45	$0,94^{20}$
Phenyl	85	$1,02^{20}$	132	$1,10^{20}$
Benzyl	140	$1,02^{25}$	179	$1,10^{25}$
Methyl	3,6	$1,73^{0}$	42,5	$2,28^{20}$
Ethyl	38,4	$1,46^{20}$	72	$1,95^{20}$
n-Propyl	70,8	$1,35^{20}$	102	$1,74^{20}$
Isopropyl	59,4	$1,31^{20}$	89,4	$1,70^{20}$
n-Butyl	101	127^{20}	130	$1,61^{20}$
sec-Butyl	91,2	126^{20}	120	$1,60^{20}$
Isobutyl	91	126^{20}	119	$1,60^{20}$
tert-Butyl	73,3	$1,22^{20}$	100 phân hủy	$1,57^{0}$
n-Pentyl	129,6	$1,22^{20}$	155^{740}	$1,52^{20}$
Neopentyl	105	$1,20^{20}$	127 phân hủy	$1,53^{13}$
Vinyl	16	$1,52^{14}$	56	$2,04^{20}$
Allyl	70	$1,40^{20}$	102	$1,84^{22}$
Phenyl	155	$1,52^{20}$	189	$1,82^{20}$
Benzyl	201	$1,44^{20}$	93^{10}	$1,73^{25}$

Ghi chú: $1,74^{20}$: tỷ trọng 1,74 đo ở 20°C

9.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

9.5.1 Đặc điểm chung

Trong phân tử alkyl halide (halogenua), nguyên tử carbon và nguyên tử halogen liên kết với nhau bằng một liên kết cộng hóa trị. Tuy nhiên, do độ âm điện của nguyên tử halogen lớn hơn nên đôi điện tử dùng chung của liên kết bị lệch về phía nguyên tử halogen. Kết quả là mật độ điện tử ở nguyên tử carbon giảm xuống, còn mật độ điện tử ở nguyên tử halogen tăng lên. Ví dụ đối với dẫn xuất alkyl chloride (clorua):

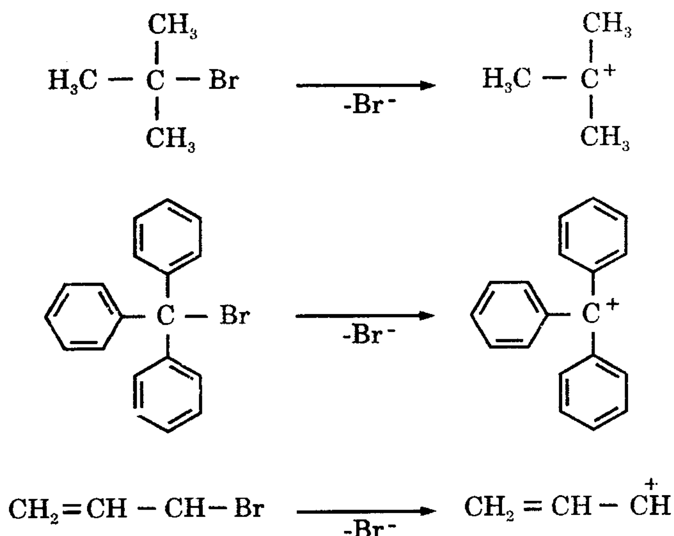


$$R-CH_2-\overset{\delta+}{CH_2}\longrightarrow\overset{\delta-}{Cl}$$

Do đó, khác với alkane, dẫn xuất halogen có hoạt tính cao, do đó được sử dụng làm sản phẩm trung gian cho nhiều quá trình tổng hợp hữu cơ. Hoạt tính của các dẫn xuất halogen phụ thuộc vào bản chất nguyên tử halogen cũng như cấu tạo của gốc hydrocarbon liên kết với nguyên tử halogen. Nếu gốc hydrocarbon giống nhau, khả năng tham gia phản ứng của các dẫn xuất halogen tăng dần theo trật tự: R–F < R–Cl < R–Br < R–I. Nguyên nhân của điều này là do sự khác biệt về độ phân cực của liên kết C–X. Độ phân cực của liên kết C–X phụ thuộc vào độ âm điện và bán kính nguyên tử halogen. Bán kính nguyên tử halogen càng lớn thì liên kết C–X càng dễ bị phân cực.

Khả năng tham gia phản ứng của các dẫn xuất halogen phụ thuộc nhiều vào cấu tạo của gốc hydrocarbon. Dựa trên khả năng hoạt động, các dẫn xuất halogen được chia thành ba nhóm:

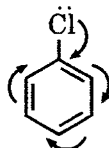
- Nhóm dẫn xuất halogen hoạt động mạnh nhất: đó là các dẫn xuất halogen bậc ba, hoặc dẫn xuất halogen mà nhóm C–X liên kết với nhóm vinyl hay aryl. Trong những trường hợp này, carbocation trung gian hình thành trong quá trình phản ứng sẽ bền nhất so với những trường hợp khác. Ví dụ:



- Nhóm dẫn xuất halogen hoạt động yếu hơn nhóm ở trên: đó là các dẫn xuất halogen bậc một, ví dụ: $CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - Br$; hoặc là các dẫn xuất halogen không no trong đó nhóm không no nằm xa nguyên tử halogen, ví dụ: $CH_3 - CH = CH - CH_2 - CH_2 - Br$.

- Nhóm hoạt động yếu nhất: đó là các dẫn xuất halogen trong đó nguyên tử halogen liên kết trực tiếp với liên kết đôi, liên kết ba, hoặc là vòng thơm. Trong trường hợp này, hiệu ứng liên hợp giữa đôi điện tử tự do trên nguyên tử halogen và các liên kết đôi C=C làm bền hóa liên kết C–X. Ví dụ:



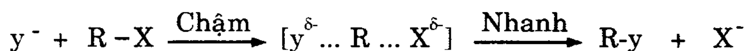


9.5.2 Phản ứng thế ái nhân

1- Cơ chế phản ứng

Các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) có thể tham gia phản ứng thế với nhiều tác nhân khác nhau. Đó là các tác nhân mang điện tích âm, hoặc có chứa nguyên tử trung hòa còn đôi điện tử tự do có khả năng tấn công vào các trung tâm mang điện tích dương. Ví dụ các tác nhân ái nhân như RO^-, OH^-, $RCOO^-$, NH_3, NH_2R, H_2O, ROH... đều có khả năng tham gia phản ứng thế nguyên tử halogen trong các dẫn xuất alkyl halide (halogenua). Phản ứng thế ái nhân có thể xảy ra theo cơ chế đơn phân tử hoặc lưỡng phân tử, tùy thuộc vào cấu tạo của gốc hydrocarbon, bản chất của tác nhân ái nhân, cũng như dung môi sử dụng cho phản ứng.

- *Phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử (S_N2):* cơ chế phản ứng S_N2 có thể được tóm tắt như sau:



$$y^- + R-X \xrightarrow{\text{Chậm}} [y^{\delta-} ... R ... X^{\delta-}] \xrightarrow{\text{Nhanh}} R\text{-}y + X^-$$

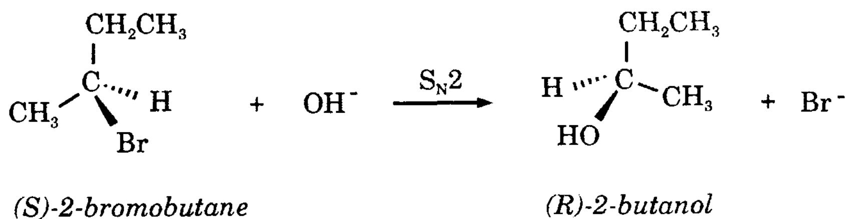
Trạng thái chuyển tiếp

Giai đoạn chậm nhất (giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng) có sự tham gia đồng thời của dẫn xuất halogen và tác nhân ái nhân. Ở trạng thái chuyển tiếp, ba trung tâm y, X, và nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với halogen nằm trong cùng một đường thẳng để bảo đảm mức năng lượng thấp nhất. Liên kết C–y được hình thành đồng

thời với sự yếu đi và đứt liên kết C–X. Hai liên kết C–y và C–X đều là những liên kết yếu và chưa hoàn chỉnh ở trạng thái chuyển tiếp. Tiếp theo là giai đoạn hình thành liên kết C–y cùng với việc giải phóng anion halide (halogenua) X^-.

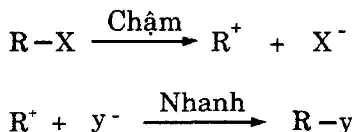
Nếu tác nhân ái nhân y^- không dư nhiều, phản ứng S_N2 tuân theo phương trình tốc độ phản ứng bậc hai: $r = k[y^-].[R - X]$. Cần lưu ý khái niệm 'phản ứng bậc hai' và khái niệm 'phản ứng lưỡng phân tử' có ý nghĩa hoàn toàn khác nhau. Khái niệm 'phản ứng lưỡng phân tử' là một khái niệm lý thuyết, có ý nghĩa trong gian đoạn chậm của quá trình phản ứng có sự tham gia đồng thời của cả dẫn xuất halogen và tác nhân ái nhân. Khái niệm 'phản ứng bậc hai' có ý nghĩa chỉ tốc độ của phản ứng, được xác định bằng thực nghiệm.

Nếu nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nguyên tử halogen có tính bất đối xứng, phản ứng thế S_N2 xảy ra kèm theo sự thay đổi cấu hình phân tử ban đầu, gọi là sự nghịch đảo Walden (*Walden inversion*). Nguyên nhân của điều này là do để hình thành liên kết C-y, tác nhân ái nhân y^- phải tấn công vào phía đối diện với nguyên tử halogen, do ảnh hưởng của hiệu ứng không gian cũng như do cả hai tác nhân y^- và X đều mang điện tích cùng dấu. Kết quả là cấu hình ban đầu bị thay đổi. Ví dụ phản ứng thủy phân (*S*)-2-bromobutane theo cơ chế S_N2 sẽ cho sản phẩm chính là (*R*)-2-butanol, có cấu hình không gian ngược với nguyên liệu ban đầu.



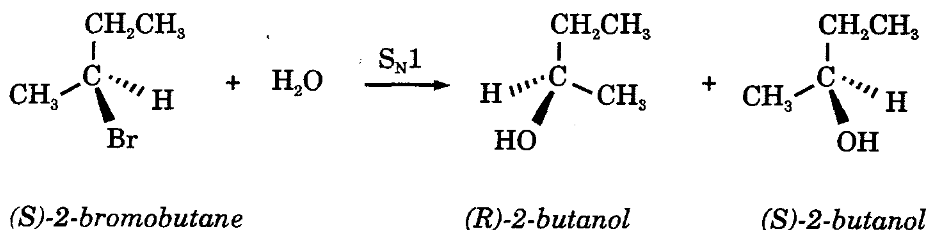
(S)-2-bromobutane *(R)-2-butanol*

- *Phản ứng thế ái nhân đơn phân tử (S_N1):* cơ chế phản ứng S_N1 có thể được tóm tắt như sau:



Ở giai đoạn chậm nhất (giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng) không có sự tham gia của tác nhân ái nhân. Giai đoạn chậm nhất là giai đoạn ion hóa, hình thành carbocation trung gian có cấu trúc phẳng (hoặc gần phẳng). Tiếp theo là giai đoạn tấn công của tác nhân ái nhân vào trung tâm tích điện dương. Giai đoạn này xảy ra nhanh, không quyết định tốc độ phản ứng. Các phản ứng S_N1 thường tuân theo phương trình tốc độ phản ứng bậc một: r = k[R-X]. Tốc độ phản ứng chỉ phụ thuộc vào nồng độ của dẫn xuất halogen mà không phụ thuộc vào nồng độ của tác nhân ái nhân. Cần lưu ý hai khái niệm 'phản ứng đơn phân tử' và 'phản ứng bậc một' có ý nghĩa hoàn toàn khác nhau.

Trong trường hợp nguyên tử carbon liên kết với nguyên tử halogen có tính bất đối xứng, phản ứng S_N1 xảy ra sẽ cho khoảng 50% sản phẩm có cấu hình giống với cấu hình của nguyên liệu ban đầu, và khoảng 50% sản phẩm có cấu hình ngược lại. Nguyên nhân của điều này là do carbocation trung gian ở trạng thái lai hóa sp^2 có cấu trúc phẳng, do đó tác nhân ái nhân có khả năng tấn công vào cả hai phía của carbocation với xác suất như nhau. Kết quả sản phẩm có khả năng là một hỗn hợp *racemic*. Ví dụ phản ứng thủy phân (*S*)-2-bromobutane theo cơ chế S_N1 sẽ cho hỗn hợp sản phẩm là (*R*)-2-butanol (có cấu hình không gian ngược với nguyên liệu ban đầu), và (*S*)-2-butanol (có cấu hình không gian giống như nguyên liệu ban đầu).



(S)-2-bromobutane *(R)-2-butanol* *(S)-2-butanol*

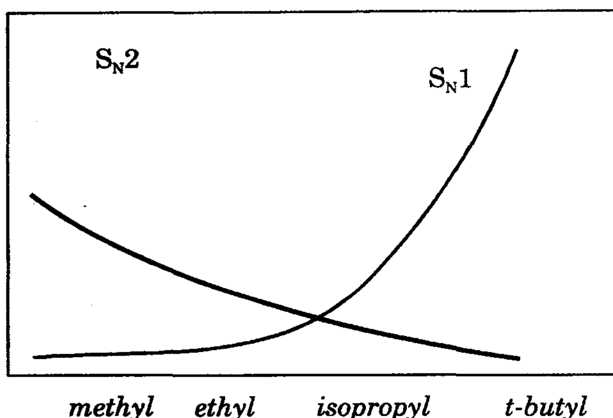
Tuy nhiên, trong thực tế, khi thực hiện phản ứng thế ái nhân theo điều kiện S_N1, người ta nhận thấy lượng sản phẩm thay đổi cấu hình sẽ nhiều hơn một ít so với lượng sản phẩm giữ nguyên cấu hình so với nguyên liệu ban đầu. Phản ứng theo điều kiện S_N1 xảy ra sự racemic hóa và thay đổi cấu hình một phần, phụ thuộc vào độ bền của carbocation trung gian. Nếu carbocation trung gian càng bền, tỷ lệ hỗn hợp racemic càng cao. Trường hợp carbocation kém bền hơn, liên

kết C–X chưa hoàn toàn bị bẻ gãy, tác nhân ái nhân đã tấn công vào, quá trình sẽ thuận lợi hơn nếu tác nhân ái nhân tấn công vào phía ngược lại so với nguyên tử halogen. Một số giả thiết cho rằng mặc dù có sự phân ly hình thành carbocation và anion halide (halogenua), hai ion này vẫn ở gần nhau trong dung dịch, và gây ra sự khác biệt về hai hướng tấn công của tác nhân ái nhân. Trong thực tế, khi tiến hành phản ứng theo điều kiện S_N1, khoảng 50-70% sản phẩm sẽ thay đổi cấu hình so với nguyên liệu ban đầu.

2- Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng thế ái nhân

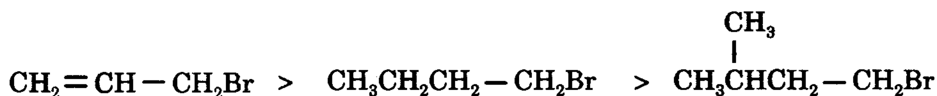
Phản ứng thế ái nhân của dẫn xuất halogen có thể xảy ra theo hướng S_N1 hay S_N2, tùy thuộc vào cấu tạo của gốc hydrocarbon, bản chất của nguyên tử halogen, bản chất cũng như nồng độ của tác nhân ái nhân, dung môi sử dụng cho phản ứng.

- *Cấu tạo gốc hydrocarbon:* các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) bậc một thường xảy ra theo cơ chế S_N2, các dẫn xuất bậc ba thường xảy ra theo cơ chế S_N1, các dẫn xuất bậc hai có thể xảy ra theo cơ chế S_N1 hay S_N2 tùy thuộc vào điều kiện thực hiện phản ứng. Riêng trường hợp gốc hydrocarbon là allyl hoặc benzyl, phản ứng S_N1 và S_N2 đều xảy ra dễ dàng. Ngược lại, cả phản ứng S_N1 và S_N2 đều xảy ra rất khó khăn đối với trường hợp gốc hydrocarbon là phenyl (ví dụ chlorobenzene) và vinyl (ví dụ vinyl chloride). Ảnh hưởng của cấu tạo gốc alkyl lên hướng của phản ứng thế ái nhân của một số gốc alkyl đơn giản được cho ở hình 9.2 dưới đây:

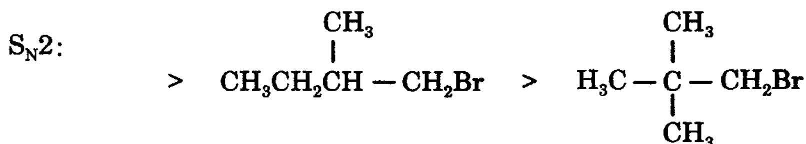


***Hình 9.2** Ảnh hưởng của gốc R lên tốc độ phản ứng S_N1 và S_N2*

Phản ứng thực hiện trong điều kiện S_N2 thường chịu ảnh hưởng chủ yếu của hiệu ứng không gian. Giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng có sự tấn công của tác nhân ái nhân vào phía ngược lại với nhóm đi ra. Do đó, các dẫn xuất kiểu G-CH_2X tham gia phản ứng S_N2 càng chậm khi kích thước không gian của nhóm G càng lớn. Riêng đối với các dẫn xuất allyl và benzyl thì khả năng tham gia phản ứng cả S_N1 và S_N2 tốt hơn những dẫn xuất khác, do cả carbocation trung gian (trong phản ứng S_N1) và trạng thái chuyển tiếp (trong phản ứng S_N2) đều được ổn định bởi hiệu ứng liên hợp +C của liên kết đôi C=C hay của vòng benzene. Ví dụ khi thực hiện phản ứng thế ái nhân của các dẫn xuất 1-bromobutane, 1-bromo-2,2-dimethylpropane, 1-bromo-2-methylbutane, 1-bromo-3-methylbutane, allyl bromide với một tác nhân ái nhân nào đó. Các dẫn xuất này có thể tham gia phản ứng theo hướng S_N1 và S_N2, tùy thuộc vào điều kiện phản ứng cụ thể. Tuy nhiên, khi so sánh tốc độ của phản ứng riêng theo hướng S_N2, trật tự giảm dần khả năng tham gia phản ứng S_N2 được sắp xếp như dưới đây:



S_N2:



- *Ảnh hưởng của dung môi:* bản chất của dung môi sử dụng trong phản ứng thế ái nhân có ảnh hưởng nhiều đến tốc độ và hướng của phản ứng. Nếu không có dung môi thì hầu như phản ứng thế ái nhân không xảy ra. Bằng cách thay đổi dung môi sử dụng, có thể thay đổi cơ chế phản ứng từ S_N1 sang S_N2 và ngược lại. Phản ứng S_N1 xảy ra nhanh trong dung môi phân cực có proton như H_2O, alcohol... do các dung môi này có khả năng solvate hóa cả carbocation và anion halide trung gian. Thay đổi độ phân cực của dung môi sẽ thay đổi tốc độ phản ứng S_N1. Ví dụ tốc độ tương đối của phản ứng S_N1 của *tert*-butyl bromide (bromua) trong dung môi ethanol/nước thay đổi theo độ phân cực của hệ dung môi như sau:

Bảng 9.2 *Ảnh hưởng của độ phân cực của dung môi lên phản ứng S_N1 của tert-butyl bromide*

Dung môi	Tốc độ tương đối (S_N1)
100% nước	1200
80% nước + 20% ethanol	400
50% nước + 50% ethanol	60
20% nước + 80% ethanol	10
100% ethanol	1

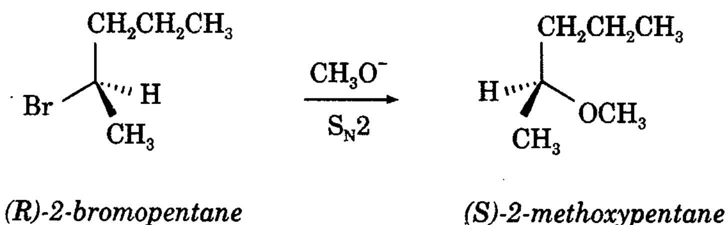
Các dung môi phân cực không có proton như *N,N*-dimethylformalmide (DMF), $(CH_3)_2NCHO$, dimethylsulfoxide (DMSO), $(CH_3)_2SO$ không có khả năng solvate hóa anion halide bằng các liên kết hydrogen, không thuận lợi cho phản ứng S_N1, và thường được sử dụng để nghiên cứu các phản ứng S_N2. Tùy từng trường hợp cụ thể mà lựa chọn dung môi không chứa proton hoặc dung môi chứa proton có độ phân cực thích hợp cho phản ứng thế ái nhân nói riêng và phản ứng hữu cơ nói chung. Độ phân cực của dung môi hữu cơ được đặc trưng bằng hằng số điện môi (*dielectric constant*). Một số dung môi thông dụng trong tổng hợp hữu cơ cùng với hằng số điện môi của chúng được giới thiệu ở bảng 9.3.

Bảng 9.3 *Hằng số điện môi của một số dung môi thông dụng*

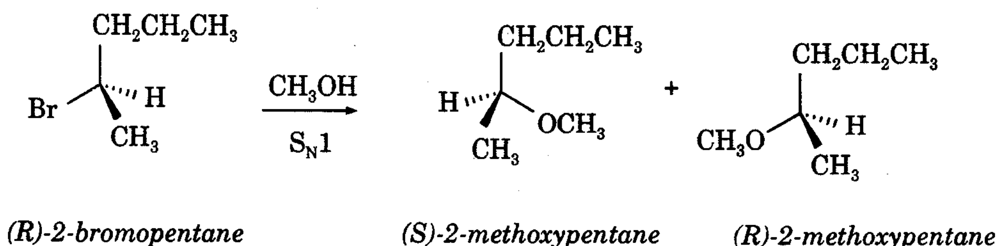
Dung môi	Công thức	Hằng số điện môi, ε
Dung môi không proton		
Hexane	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	1,9
Benzene	C_6H_6	2,3
Diethyl ether	$CH_3CH_2–O–CH_2CH_3$	4,3
Chloroform	$CHCl_3$	4,8
Ethyl acetate	$CH_3C(O)OC_2H_5$	6,0
Acetone	$(CH_3)_2CO$	20,7
Hexamethylphosphoramide (HMPA)	$[(CH_3)_2N]_3PO$	30
Acetonitrile	CH_3CN	36
Dimethylformamide (DMF)	$(CH_3)_2NCHO$	38
Dimethyl sulfoxide (DMSO)	$(CH_3)_2SO$	48
Dung môi có proton		
Acetic acid	$CH_3C(O)OH$	6,2
tert-Butyl alcohol	$(CH_3)_3COH$	10,9
Ethanol	CH_3CH_2OH	24,3
Methanol	CH_3OH	33,6
Formic acid	$HC(O)OH$	58,0
Water	H_2O	80,4

- *Ảnh hưởng của tác nhân ái nhân:* Phản ứng thế ái nhân S_N1 hầu như không phụ thuộc vào bản chất và nồng độ của tác nhân ái nhân, do giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng không có sự tham gia của tác nhân ái nhân. Ngược lại, phản ứng thế ái nhân S_N2 phụ thuộc nhiều vào bản chất và nồng độ của tác nhân ái nhân. Các tác nhân ái nhân mạnh như OH^-, OR^- thuận lợi cho phản ứng S_N2. Thông thường, tính ái nhân đồng biến với tính base. Ví dụ trật tự giảm dần tính ái nhân: NH_2^- > $C_2H_5O^-$ > CH_3O^- > OH^- > $C_6H_5O^-$ > HCO_3^- > CH_3COO^-.

Ví dụ thực hiện phản ứng thế ái nhân giữa (*R*)-2-bromopentane với CH_3ONa ở nồng độ cao. Do CH_3O^- có tính ái nhân mạnh, phản ứng trong điều kiện này chủ yếu xảy ra theo cơ chế S_N2, và kèm theo sự nghịch đảo cấu hình của nguyên liệu ban đầu để hình thành sản phẩm là (*S*)-2-methoxypentane. Tuy nhiên nếu thay CH_3ONa bằng tác nhân ái nhân yếu là CH_3OH thì phản ứng không xảy ra theo cơ chế S_N2 như trên được. Bên cạnh đó, CH_3OH là dung môi phân cực có proton. Phản ứng trong trường hợp này sẽ xảy ra theo cơ chế S_N1, hình thành hỗn hợp *racemic* (một phần hay toàn phần) của hai đồng phân (*S*)-2-methoxypentane và (*R*)-2-methoxypentane.



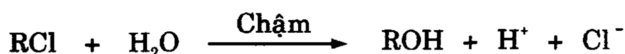
(R)-2-bromopentane ***(S)-2-methoxypentane***



(R)-2-bromopentane ***(S)-2-methoxypentane*** ***(R)-2-methoxypentane***

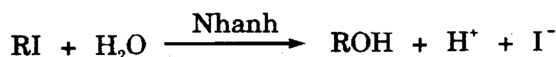
Tuy nhiên, trong cùng một phân nhóm chính của bảng Hệ thống tuần hoàn, khi tiến hành phản ứng trong các dung môi phân cực có proton, tính ái nhân nghịch biến với tính base. Ví dụ tính base: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$, tính ái nhân: $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$, tính ái nhân: $HS^- > OH^-$, tính ái nhân: $C_2H_5S^- > C_2H_5O^-$. Nguyên nhân của điều này là do trong dung môi phân cực có proton, các anion có tính base mạnh như F^- bị solvate hóa mạnh. Sự bao bọc của các phân tử dung môi làm giảm khả năng tham gia phản ứng của F^-. Trong pha khí hay trong các dung môi không có khả năng solvate hóa, tính ái nhân vẫn đồng biến với tính base: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$.

- *Ảnh hưởng của bản chất nguyên tử halogen:* Phản ứng thế ái nhân của các dẫn xuất halogen, cho dù xảy ra theo cơ chế S_N1 hay S_N2 đều phụ thuộc vào bản chất của nguyên tử halogen. Với cùng một gốc alkyl, tốc độ phản ứng thế ái nhân giảm dần theo trật tự: R-I > R-Br > R-Cl > R-F. Nguyên nhân chủ yếu là do ảnh hưởng của sự phân cực liên kết C-X. Người ta có thể dùng I^- làm xúc tác cho phản ứng thủy phân alkyl chloride (clorua). Nếu thủy phân trực tiếp, phản ứng xảy ra chậm:


$$RCl + H_2O \xrightarrow{\text{Chậm}} ROH + H^+ + Cl^-$$

Khi có mặt xúc tác I^-, phản ứng xảy ra nhanh hơn. Do tính ái nhân của I^- mạnh hơn Cl^-, phản ứng thế nhóm –Cl bằng nhóm –I xảy ra tạo thành dẫn xuất R-I. Dẫn xuất R-I tham gia phản ứng thủy phân dễ dàng hơn so với R-Cl.

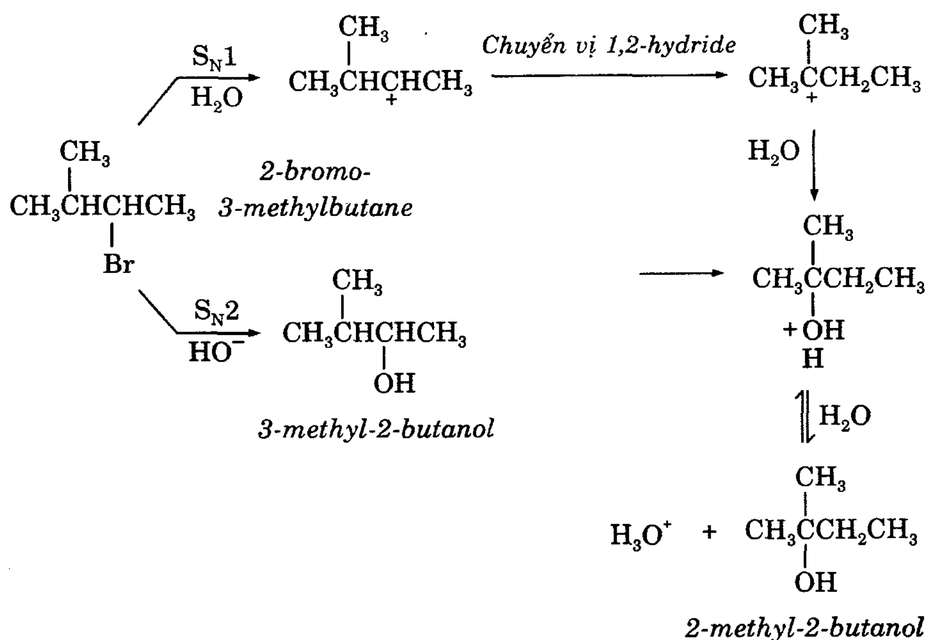

$$RCl + I^- \xrightarrow{\text{Nhanh}} RI + Cl^-$$


$$RI + H_2O \xrightarrow{\text{Nhanh}} ROH + H^+ + I^-$$

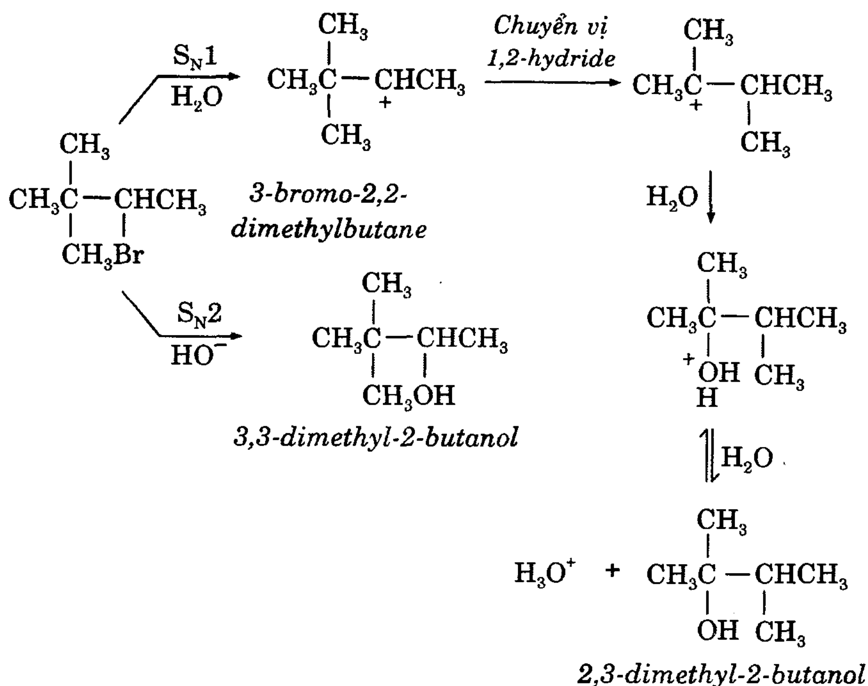
3. Hiện tượng chuyển vị trong phản ứng thế ái nhân

Phản ứng thế ái nhân đơn phân tử hình thành sản phẩm trung gian là một carbocation. Như đã trình bày, carbocation này có khả năng chuyển vị thành một carbocation bền hơn. Do đó sản phẩm thế của phản ứng thế theo cơ chế S_N1 trong trường hợp này sẽ có bộ

khung carbon khác với bộ khung carbon của nguyên liệu ban đầu. Ví dụ thực hiện phản ứng thế của 2-bromo-2-methylbutane trong điều kiện S_N1, sẽ hình thành một carbocation bậc hai. Carbocation này sẽ chuyển vị hydrogen để hình thành carbocation bậc ba bền hơn. Do đó thu được sản phẩm thế là 2-methyl-2-butanol. Trong khi đó, nếu thực hiện phản ứng thế trong điều kiện S_N2, không xảy ra quá trình chuyển vị và sẽ thu được sản phẩm thế là 3-methyl-2-butanol.



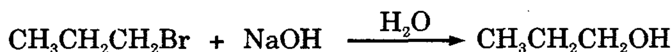
Tương tự như vậy, hợp chất 3-bromo-2,2-dimethylbutane khi tham gia phản ứng thế ái nhân trong điều kiện S_N1 sẽ hình thành carbocation trung gian bậc hai. Một nhóm methyl của carbocation này chuyển vị để hình thành carbocation bậc ba bền hơn. Do đó, sẽ thu được sản phẩm thế là 2,3-dimethyl-2-butanol có bộ khung carbon khác với bộ khung carbon của nguyên liệu ban đầu. Khi thực hiện phản ứng thế trong điều kiện S_N2, do không hình thành carbocation trung gian nên không xảy ra quá trình chuyển vị và sẽ thu được sản phẩm thế là 3-methyl-2-butanol.



4- Các phản ứng thế ái nhân tiêu biểu của dẫn xuất halogen

- Phản ứng thủy phân:

Các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) tham gia phản ứng thủy phân, thường thực hiện trong môi trường kiềm, hình thành các alcohol tương ứng. Đây là một trong những phương pháp được sử dụng để điều chế alcohol trong phòng thí nghiệm. Ví dụ có thể điều chế *n*-propanol từ *n*-propyl bromide bằng phản ứng thủy phân trong dung dịch NaOH loãng. Cần lưu ý đối với dẫn xuất halogen bậc ba, phản ứng phụ là phản ứng tách loại HX hình thành alkene trở nên chiếm ưu thế khi sử dụng base mạnh.



$$CH_3CH_2CH_2Br + NaOH \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2CH_2OH$$

- Phản ứng tạo ether (phản ứng Williamson):

Phản ứng do nhà hóa học Alexander Williamson tìm ra vào năm 1850. Cho đến ngày nay, phản ứng này được xem là một trong những phương pháp tốt nhất để điều chế ether, cả ether đối xứng lẫn ether không đối xứng. Đây là phản ứng thế ái nhân giữa dẫn xuất alkyl halide

(halogenua) và ion alkoxide RO^-. Phản ứng xảy ra theo cơ chế S_N2 vì đòi hỏi phải sử dụng một lượng lớn tác nhân ái nhân mạnh (RO^-).



Các alkoxide anion (RO^-) được điều chế từ alcohol bằng phản ứng với các base mạnh như NaH hoặc Na kim loại. NaOH không có khả năng tách proton từ alcohol vì phản ứng giữa alcohol và NaOH là phản ứng thuận nghịch và cân bằng dịch chuyển theo chiều nghịch.

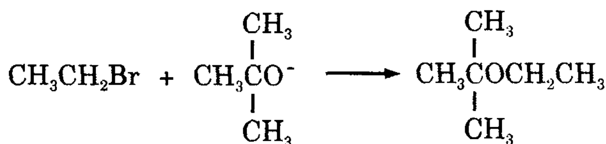


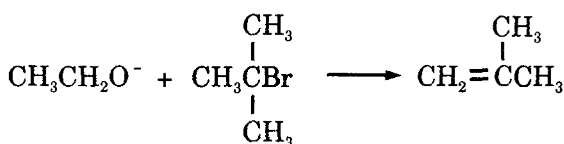


Do tác nhân ái nhân sử dụng có tính base mạnh, cần phải lựa chọn tác chất thích hợp khi tổng hợp các ether không đối xứng để hạn chế phản ứng phụ là phản ứng tách loại. Ví dụ butyl propyl ether có thể được tổng hợp theo phương pháp Williamson từ *n*-propyl bromide và butoxide ion, hoặc từ *n*-butyl bromide và *n*-proxide ion. Tuy nhiên, khi tổng hợp *tert*-butyl ethyl ether, chỉ có thể sử dụng ethyl bromide và *tert*-butoxide ion. Nếu sử dụng tác chất là *tert*-butyl bromide và ethoxide ion, phản ứng tách loại của dẫn xuất halogen bậc ba sẽ chiếm ưu thế, hình thành sản phẩm chính là 2-methylpropene. Do đó, khi tổng hợp ether theo phương pháp Williamson, gốc alkyl bậc thấp sẽ có nguồn gốc từ dẫn xuất halogen, và gốc alkyl bậc cao sẽ có nguồn gốc từ alkoxide ion.



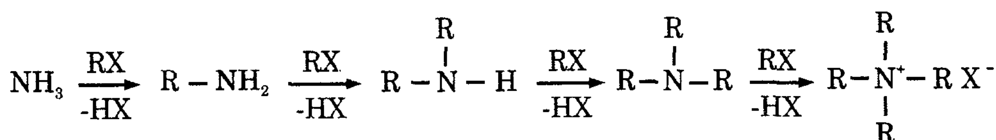




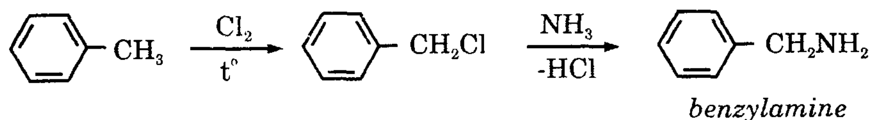


- Phản ứng tạo amine

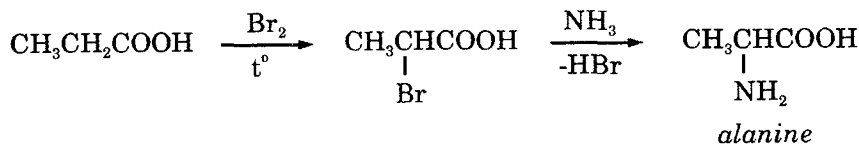
Phản ứng giữa NH_3 và các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) RX có thể được sử dụng để tổng hợp các amine. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân vào nguyên tử carbon no của dẫn xuất RX. Thực tế, phản ứng alkyl hóa NH_3 rất khó dừng lại ở giai đoạn hình thành amine bậc một, do amine vừa mới hình thành lại có tính ái nhân cao hơn NH_3. Phản ứng thế tiếp tục xảy ra, đưa đến việc hình thành một hỗn hợp nhiều sản phẩm khác nhau: amine bậc một, amine bậc hai, amine bậc ba, và muối ammonium bậc bốn. Khi sử dụng một lượng dư NH_3 trong phản ứng alkyl hóa, có thể hạn chế sự hình thành các sản phẩm amine bậc cao và làm tăng hiệu suất của amine bậc một. Trừ trường hợp của methylamine, các amine bậc một khác có thể được tách ra khỏi hỗn hợp các sản phẩm bằng phương pháp chưng cất.



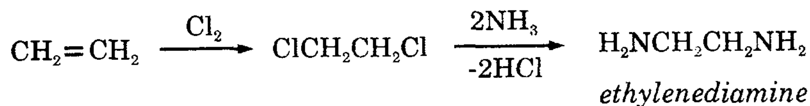
Một số ví dụ tổng hợp amine theo phương pháp này:



benzylamine



alanine

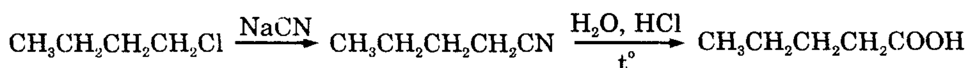


ethylenediamine

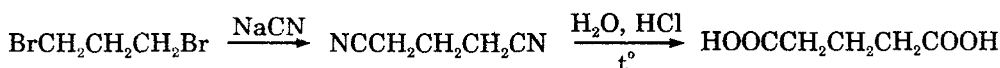
- Phản ứng tạo hợp chất nitrile:

Các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) tham gia phản ứng với các tác nhân như NaCN hoặc KCN hình thành các hợp chất nitrile. Các

hợp chất nitrile có thể bị thủy phân trong môi trường acid hoặc base mạnh ở nhiệt độ cao để hình thành các carboxylic acid tương ứng. Do đó có thể nói đây là phương pháp điều chế carboxylic acid từ dẫn xuất alkyl halide. Acid thu được có mạch carbon dài hơn dẫn xuất alkyl halide một nguyên tử carbon. Cần lưu ý phương pháp này chỉ thích hợp để điều chế acid từ dẫn xuất alkyl halide bậc một. Đối với các dẫn xuất bậc ba, bậc hai, phản ứng tách loại chiếm ưu thế hơn phản ứng thế, do đó sản phẩm chính sẽ là các alkene tương ứng. Các dẫn xuất aryl halide và vinyl halide không tham gia phản ứng này. Riêng trường hợp dẫn xuất aryl halide có chứa các nhóm thế hút điện tử mạnh ở vị trí *ortho-* và *para-*, phản ứng thế ái nhân vẫn có khả năng xảy ra.



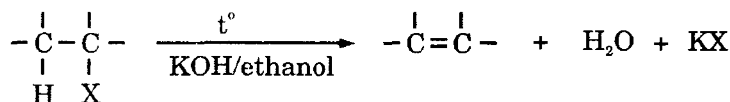




9.5.3 Phản ứng tách loại

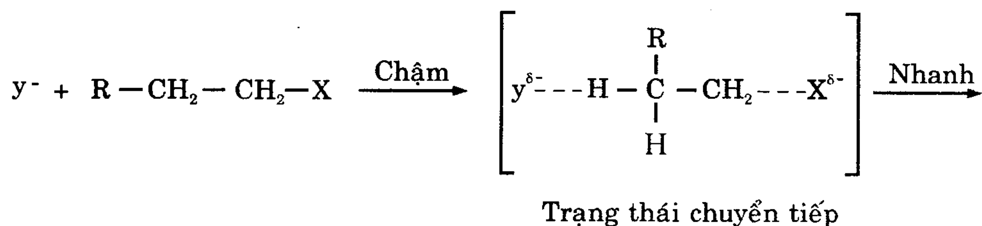
1- Cơ chế phản ứng

Cùng với phản ứng thế ái nhân, các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) có thể tham gia phản ứng tách loại HX khi có mặt một base mạnh để hình thành các alkene tương ứng. Các base mạnh được sử dụng trong phản ứng tách loại thường là RO^-, OH^-, NH_2^-... Phản ứng tách loại thường cho nhiều sản phẩm hơn phản ứng thế, trong đó sẽ có một sản phẩm chính. Phản ứng tách loại của dẫn xuất halogen có thể xảy ra theo cơ chế tách loại lưỡng phân tử hoặc đơn phân tử, tùy thuộc vào cấu trúc của gốc hydrocarbon cũng như điều kiện thực hiện phản ứng.



- Phản ứng tách loại lưỡng phân tử (E_2)

Cơ chế của phản ứng tách loại E_2 của dẫn xuất alkyl halide (halogenua) dưới tác dụng của base có thể được tóm tắt như sau:



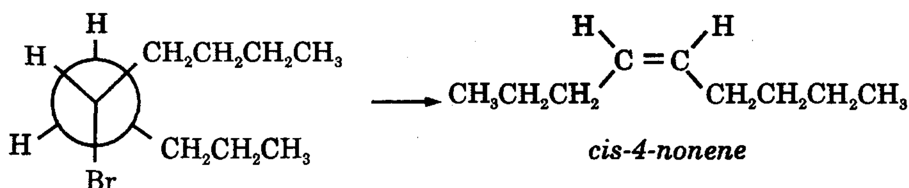
Trạng thái chuyển tiếp



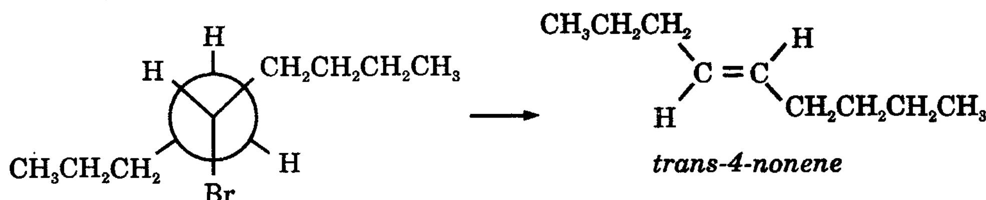
Ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ của phản ứng, có sự tham gia đồng thời của cả dẫn xuất halogen và base y^-. Phản ứng xảy ra qua giai đoạn hình thành trạng thái chuyển tiếp mà không có sự hình thành carbocation trung gian. Ở giai đoạn này có sự tấn công của base vào nguyên tử hydrogen ở vị trí β so với C–X, hình thành một liên kết yếu đồng thời với sự phá vỡ liên kết C–X. Tiếp theo là giai đoạn hình thành sản phẩm tách loại là alkene tương ứng. Giai đoạn này xảy ra nhanh và không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của quá trình. Nồng độ base sử dụng cho quá trình tách loại có ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng. Tốc độ phản ứng tách loại E_2 tương tự như đối với phản ứng thế S_N2:

$$r = k[R - X].[y^-]$$

Phản ứng tách loại lưỡng phân tử có tính lập thể rõ ràng. Phản ứng tách loại chỉ xảy ra khi hai liên kết của hai nhóm đi ra nằm trong cùng một mặt phẳng. Tính đồng phẳng này sẽ đạt được khi hai nhóm thế đi ra phải ở vị trí *trans* hoặc *anti* với nhau. Ví dụ phản ứng tách loại 5-bromononane bằng tác nhân $KOCH_2CH_3$ / CH_3CH_2OH ở nhiệt độ cao sẽ hình thành hai sản phẩm alkene, trong đó sản phẩm chính là *trans*-4-nonene. Các cấu dạng của 5-bromononane tương ứng hình thành các sản phẩm alkene này phải bảo đảm nhóm –Br và nguyên tử hydrogen tách ra phải ở vị trí *anti* với nhau:

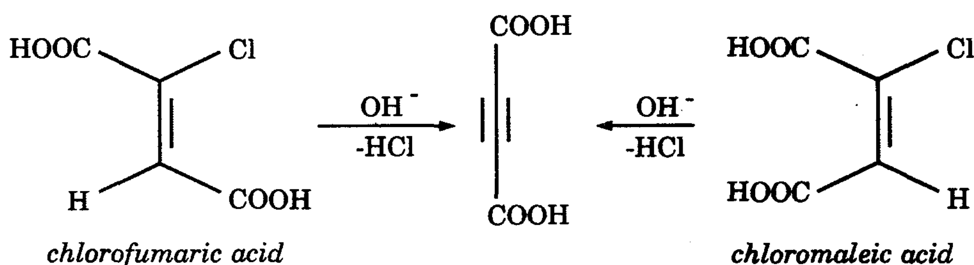


cis-4-nonene



trans-4-nonene

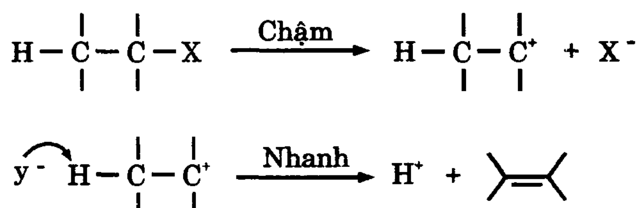
Một ví dụ khác, phản ứng tách loại lưỡng phân tử của hai đồng phân chlorofumaric acid và chloromaleic acid xảy ra với tốc độ hoàn toàn khác nhau. Đồng phân chlorofumaric acid trong đó nguyên tử Cl và $H_β$ tách ra ở vị trí *trans* so với nhau có tốc độ phản ứng tách loại lớn hơn khoảng 30 lần so với đồng phân chloromaleic.



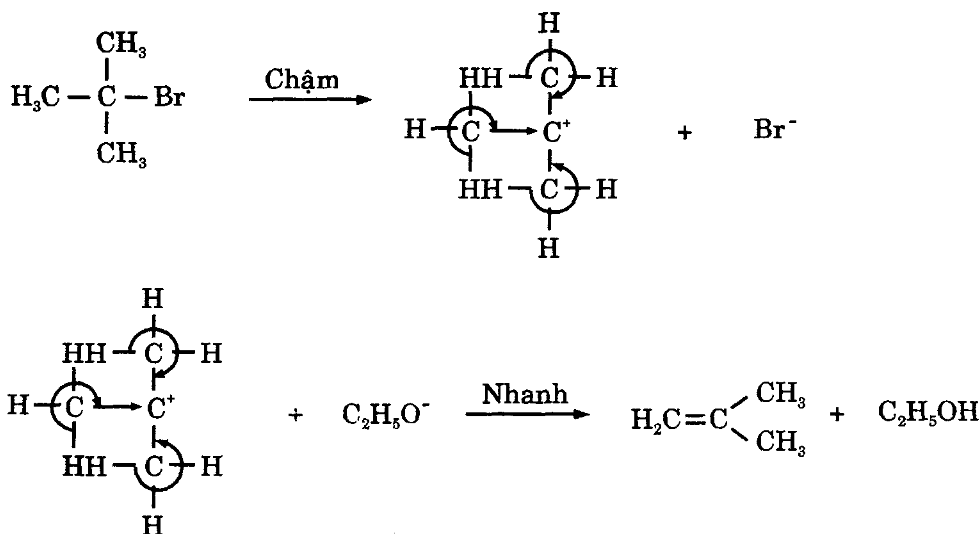
chlorofumaric acid *chloromaleic acid*

- *Phản ứng tách loại đơn phân tử (E_1)*

Tương tự như phản ứng thế ái nhân đơn phân tử, phản ứng tách loại E_1 của các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) xảy ra qua giai đoạn hình thành carbocation trung gian. Cơ chế phản ứng E_1 của dẫn xuất alkyl halide có thể được tóm tắt như sau:



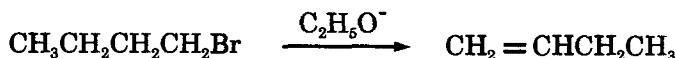
Giai đoạn chậm quyết định tốc độ của quá trình phản ứng là giai đoạn hình thành carbocation trung gian. Ở giai đoạn này không có sự tham gia của base. Ở giai đoạn tiếp theo, base sử dụng sẽ tách nguyên tử hydrogen ở carbon β so với C–X, hình thành sản phẩm tách loại là alkene. Tốc độ phản ứng tách loại E_1 tương tự như đối với phản ứng thế S_N1, không phụ thuộc vào nồng độ của base sử dụng: r = k[R-X]. *Các yếu tố làm thuận lợi cho phản ứng thế ái nhân đơn phân tử sẽ đồng thời thuận lợi cho phản ứng tách loại đơn phân tử.* Ví dụ phản ứng tách loại E_1 của *tert*-butyl bromide xảy ra qua giai đoạn hình thành carbocation trung gian, cation này được bền hóa nhờ hiệu ứng siêu liên hợp và cảm ứng đẩy điện tử của các nhóm $-CH_3$.

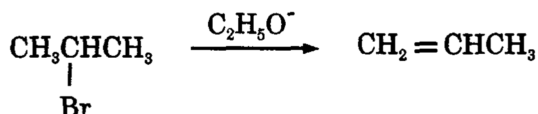


2- Hướng của phản ứng tách loại

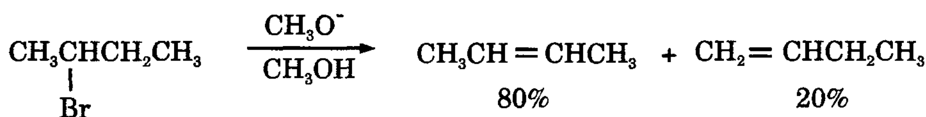
- Phản ứng tách loại lưỡng phân tử:

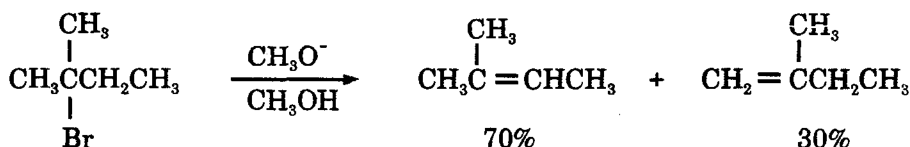
Phản ứng tách loại E_2 của các dẫn xuất halogen bậc một, hoặc halogen bậc hai có cấu trúc đối xứng chỉ tạo thành một sản phẩm alkene. Ví dụ phản ứng tách loại HBr từ 1-bromobutane hoặc 2-bromopropane chỉ hình thành sản phẩm 1-butene hoặc propene, do các nguyên tử hydrogen ở vị trí β so với C–Br trong những trường hợp này tương đương với nhau.



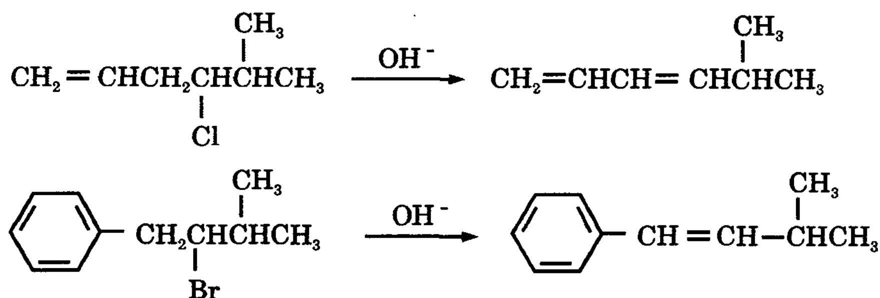


Các dẫn xuất halogen bậc hai, bậc ba không đối xứng sẽ có các nguyên tử hydrogen ở vị trí β so với C–X không tương đương, khi tham gia phản ứng tách loại E_2 thường cho một hỗn hợp các sản phẩm, trong đó có một sản phẩm chiếm ưu thế. Nhà hóa học Nga Alexander M. Zaitsev đã đề nghị quy tắc Zaitsev dùng để dự đoán sản phẩm chính của phản ứng tách loại HX từ các dẫn xuất halogen bằng base trong những trường hợp này như sau: *'sản phẩm chính của phản ứng là alkene bền nhất, thường là alkene có nhiều nhóm alkyl liên kết với nối đôi C=C hay có nhiều nguyên tử hydrogen ở C_α so với nối đôi.* Ví dụ phản ứng tách loại HBr từ 2-bromobutane sẽ thu được sản phẩm chính là 2-butene, phản ứng tách loại HBr từ 2-bromo-2-methylbutane sẽ cho sản phẩm chính là 2-methyl-2-butene.

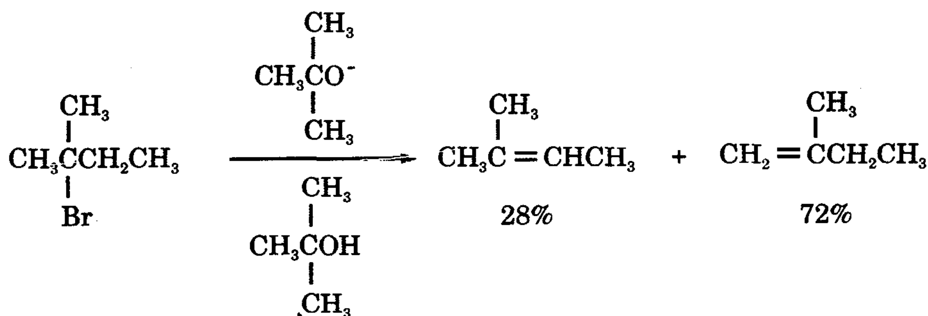




Tuy nhiên, cần lưu ý là các alkene có nhiều nhóm alkyl liên kết với nối đôi C=C không phải luôn luôn là sản phẩm bền nhất. Trong một số trường hợp, alkene bền nhất có liên kết đôi C=C mang ít nhóm thế. Đó là những trường hợp trong phân tử dẫn xuất halogen ban đầu có sẵn liên kết đôi, phản ứng E_2 sẽ xảy ra theo hướng hình thành liên kết đôi C=C có khả năng tạo một hệ liên hợp với các liên kết đôi C=C đã có trong phân tử. Các alkene có hệ liên kết đôi C=C liên hợp thường bền hơn, là sản phẩm chính của phản ứng.



Khi gốc alkyl của dẫn xuất halogen chứa nhiều nhóm thế kích thước lớn, hoặc là tác nhân base có kích thước lớn, phản ứng tách loại E_2 sẽ xảy ra theo hướng thuận lợi về mặt không gian cho sự tấn công của base vào nguyên tử hydrogen ở carbon β. Trong những trường hợp này, base sẽ ưu tiên tấn công vào nguyên tử hydrogen ở carbon β ít bị cản trở về mặt không gian nhất. Sản phẩm chính của phản ứng sẽ ngược với quy tắc Zaitsev, thường là những alkene đầu mạch, thường gọi là sản phẩm Hofmann. Ví dụ phản ứng tách loại 2-bromo-2-methylbutane, một dẫn xuất halogen có kích thước cồng kềnh, bằng *tert*-butoxide ion cho 28% sản phẩm Zaitsev và 72% sản phẩm Hofmann.



Một ví dụ về ảnh hưởng của hiệu ứng không gian lên tỷ lệ sản phẩm Zaitsev và Hoffman được cho ở bảng 9.3 sau đây, trong đó phản ứng tách loại HBr từ 2-bromo-2,3-dimethylbutane, một dẫn xuất halogen có kích thước cồng kềnh, được tiến hành với nhiều base khác nhau. Kích thước không gian của base càng lớn, tỷ lệ sản phẩm Zaitsev càng giảm và tỷ lệ sản phẩm alkene đầu mạch càng tăng.

Bảng 9.4 *Ảnh hưởng của kích thước base lên hướng của phản ứng* E_2

$$CH_3CH(CH_3)-C(Br)(CH_3)CH_3 \xrightarrow{RO^-} CH_3C(CH_3)=C(CH_3)CH_3 + CH_2=C(CH_3)CH(CH_3)CH_3$$

RO-	Sản phẩm Zaitsev	Sản phẩm Hoffman
$CH_3CH_2O^-$	79%	21%
$CH_3C(CH_3)_2O^-$	27%	73%
$CH_3C(CH_3)(CH_2CH_3)O^-$	19%	81%
$CH_3CH_2C(CH_2CH_3)_2O^-$	8%	92%

Khi đi từ dẫn xuất R–F đến R–I, tỷ lệ sản phẩm Zaitsev tăng dần. Các dẫn xuất R–Cl, R–Br, R–I khi tham gia phản ứng tách loại E_2 thường cho sản phẩm chính là sản phẩm Zaitsev. Riêng trường hợp dẫn xuất R–F, sản phẩm chính của phản ứng tách loại E_2 là sản phẩm Hoffman. Tương tự như phản ứng thế ái nhân, khả năng tham gia phản ứng tách loại của dẫn xuất halogen cũng tăng dần từ R–F đến R–I, cho dù phản ứng tách loại xảy ra theo cơ chế E_1 hay E_2. Ví dụ, phản ứng tách loại HX từ 2-halohexane cho tỷ lệ các sản phẩm Zaitsev và Hoffman tùy thuộc vào bản chất halogen như sau:

Bảng 9.5 *Ảnh hưởng của bản chất halogen*

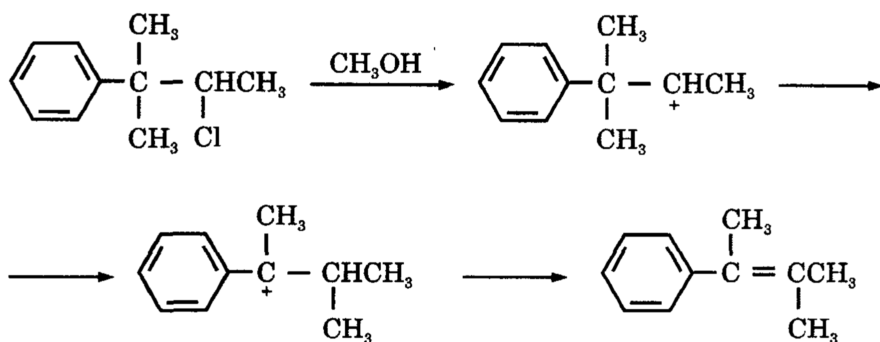
$$CH_3CH(X)CH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{CH_3O^-} CH_3CH=CHCH_2CH_2CH_3 + CH_2=CHCH_2CH_2CH_2CH_3$$

X	Sản phẩm Zaitsev	Sản phẩm Hoffman
I	81%	19%
Br	72%	28%
Cl	67%	33%
F	30%	70%

- *Phản ứng tách loại đơn phân tử:*

Trong nhiều trường hợp, phản ứng tách loại E_1 của các dẫn xuất halogen cũng cho sản phẩm tuân theo quy tắc Zaitsev, sản phẩm alkene thường ưu tiên có cấu hình *trans* (hoặc *E*). Do giai đoạn chậm

quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tách halogen hình thành carbocation trung gian, độ bền của carbocation trung gian có ảnh hưởng đến hướng của phản ứng tách loại. Carbocation trung gian có khả năng chuyển vị bộ khung carbon để hình thành cation bền nhất. Do đó sẽ ảnh hưởng đến cấu tạo của sản phẩm alkene thu được. Ví dụ phản ứng tách loại E_1 của 3-chloro-2-methyl-2-phenylbutane cho sản phẩm chính là sản phẩm có sự chuyển vị nhóm $-CH_3$ làm thay đổi bộ khung carbon.

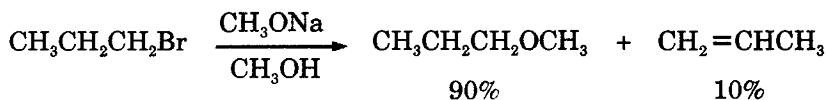


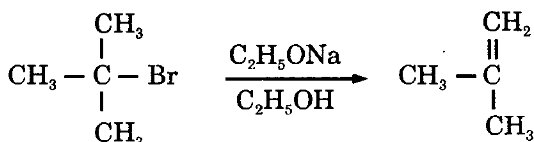
3- Sự cạnh tranh giữa phản ứng tách loại và phản ứng thế

Phản ứng tách loại HX từ dẫn xuất halogen thường đi kèm với phản ứng thế ái nhân và ngược lại. Tỷ lệ giữa sản phẩm tách loại và sản phẩm thế tùy thuộc vào cấu tạo của gốc hydrocarbon, bản chất nguyên tử halogen, tác nhân ái nhân, dung môi sử dụng trong phản ứng, nhiệt độ thực hiện phản ứng. Phản ứng tách loại thường có năng lượng hoạt hóa cao hơn phản ứng thế ái nhân. Vì vậy nhiệt độ phản ứng càng cao, sản phẩm tách loại càng chiếm ưu thế. Ví dụ tỷ lệ sản phẩm alkene sinh ra trong phản ứng tách loại của isopropyl bromide trong dung môi 60% ethanol - 40% nước biến đổi theo nhiệt độ như sau: ở 45°C: 53,2%; 75°C: 57,5%; 100°C: 63,6%. Tương tự như vậy, đối với phản ứng tách loại *tert*-butyl chloride trong dung môi 80% ethanol - 20% nước, tỷ lệ alkene sinh ra lần lượt là: ở 25°C: 16,8%; 50°C: 23,7%; 65°C: 36,3%.

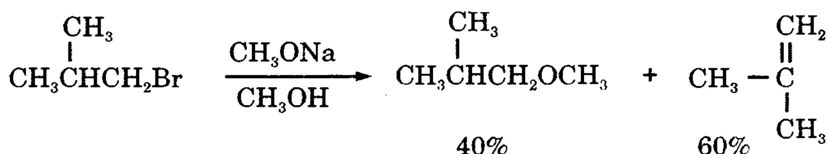
Khi tăng mức độ phân nhánh của gốc hydrocarbon trong dẫn xuất halogen, tốc độ phản ứng tách loại tăng lên, tốc độ phản ứng thế giảm xuống. Do đó, tỷ lệ sản phẩm tách loại (alkene) sẽ tăng khi bậc của gốc hydrocarbon tăng. Tỷ lệ sản phẩm alkene sẽ tăng theo trật tự:

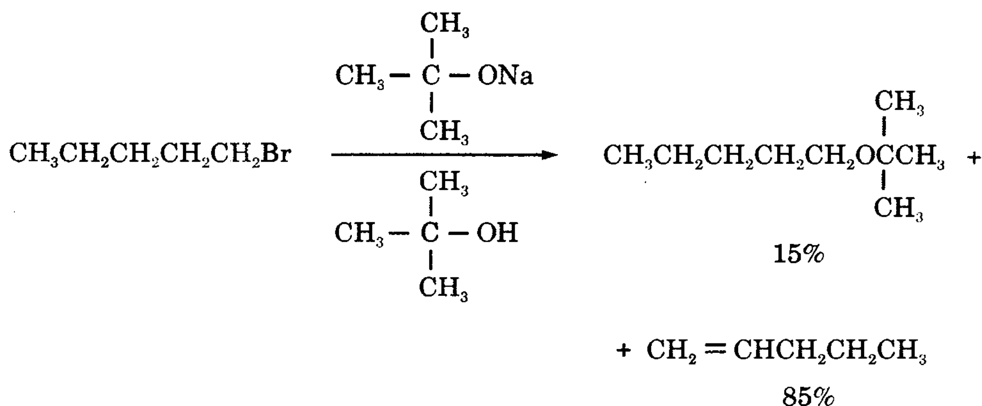
CH_3CH_2X < $(CH_3)_2CHX$ < $(CH_3)_3CX$. Ví dụ phản ứng giữa propyl bromide với tác nhân CH_3ONa/ CH_3OH cho hỗn hợp sản phẩm gồm 90% sản phẩm thế (methyl propyl ether) và 10% sản phẩm tách loại (propene). Trong khi đó phản ứng giữa *tert*-butyl bromide và tác nhân C_2H_5ONa / C_2H_5OH chỉ cho sản phẩm tách loại.





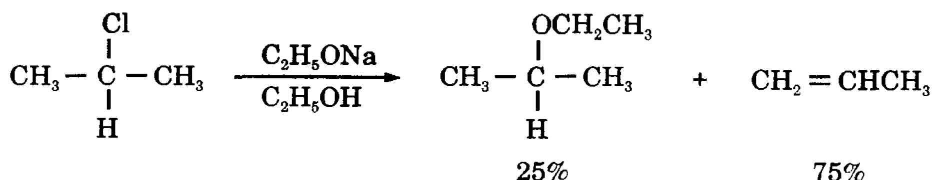
Đối với các dẫn xuất halogen bậc một, khi gốc hydrocarbon có kích thước không gian càng lớn, hoặc khi base (đồng thời là tác nhân ái nhân) sử dụng có kích thước càng lớn, sự tấn công của tác nhân ái nhân vào nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nguyên tử halogen trở nên khó khăn hơn. Kết quả tỷ lệ sản phẩm tách loại sẽ tăng lên.

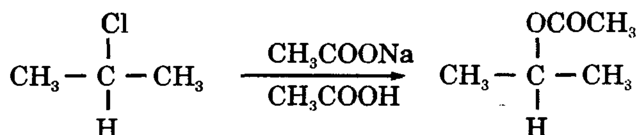




Các dẫn xuất halogen bậc hai có thể hình thành cả sản phẩm tách loại và sản phẩm thế. Trong đó, tỷ lệ giữa sản phẩm tách loại và sản phẩm thế phụ thuộc vào tính base và cả kích thước không gian của base (đồng thời là tác nhân ái nhân) sử dụng trong phản ứng.

Tính base càng mạnh, hoặc kích thước không gian của base càng lớn, tỷ lệ sản phẩm tách loại càng tăng. Ví dụ đối với isopropyl chloride, nếu sử dụng tác nhân C_2H_5ONa/C_2H_5OH có tính base mạnh, phản ứng tách loại sẽ chiếm ưu thế. Tỷ lệ sản phẩm tách loại càng tăng lên, nếu base sử dụng có kích thước không gian lớn như $(CH_3)_3CONa$ / $(CH_3)_3COH$. Trong khi đó, nếu sử dụng tác nhân CH_3COONa / CH_3COOH có tính base yếu hơn, phản ứng thế sẽ chiếm ưu thế.



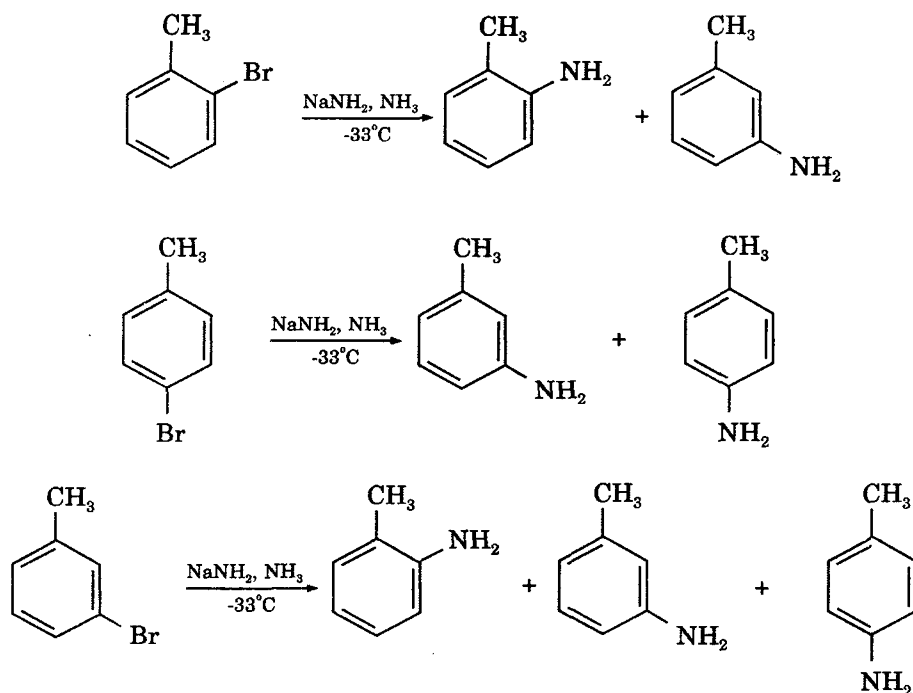


9.5.4 Phản ứng thế ái nhân của aryl halide

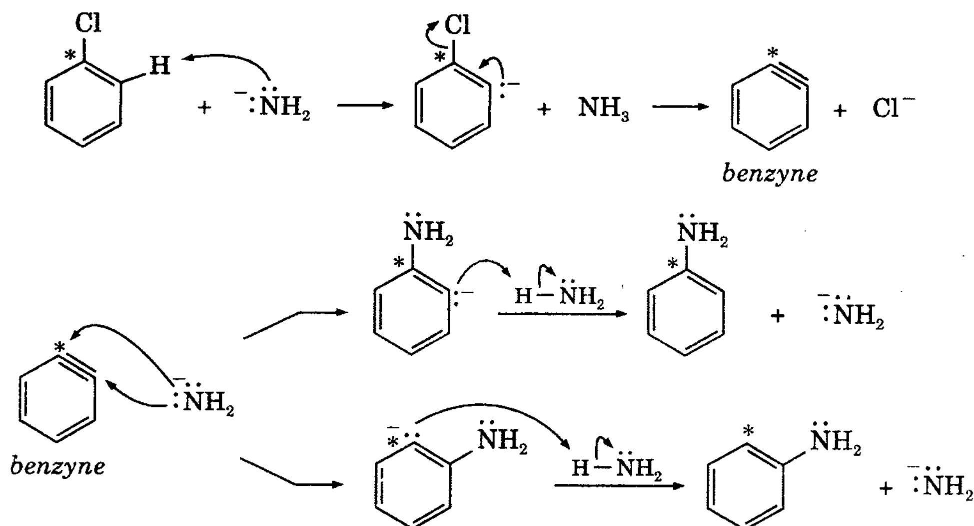
Như đã trình bày ở chương 'Các hợp chất hydrocarbon thơm', phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm thường chỉ xảy ra dễ dàng khi trong trong nhân thơm có những nhóm thế hút điện tử mạnh như –NO_2, –NO, –CN, –SO_3H, –COOH... ở vị trí *ortho-* hay *para-* so với nhóm bị thế. Nếu không có mặt những nhóm hút điện tử này, phản ứng thế ái nhân thường khó xảy ra. Tuy nhiên, kết quả thực nghiệm trước đây cho thấy các dẫn xuất chlobenzene hay bromobenzene có khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân với một base mạnh như KNH_2 hay $NaNH_2$ trong ammonia lỏng mà không cần phải có mặt các nhóm thế hút điện tử mạnh trong vòng benzene như đã nói ở trên.

Đặc biệt, khác với những phản ứng thế ái nhân thông thường khác, phản ứng thế ái nhân loại này có khả năng hình thành một hỗn hợp hai hay nhiều sản phẩm, tùy thuộc vào cấu trúc của dẫn xuất aryl halide ban đầu. Ví dụ đồng phân *o*-bromotoluene tham gia phản ứng với $NaNH_2$ sẽ hình thành hai sản phẩm là *o*-methylaniline và *m*-methylaniline. Đồng phân *p*-bromotoluene tham gia phản ứng này sẽ hình thành hai sản phẩm là *p*-methylaniline và *m*-methylaniline. Tuy

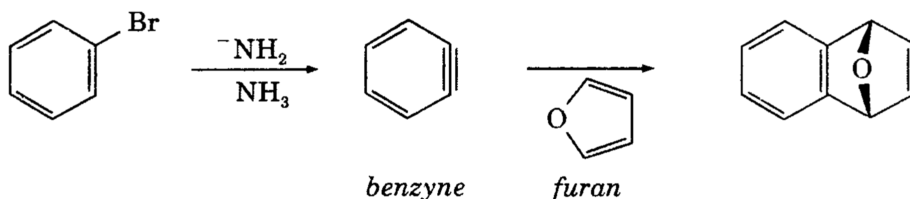
nhiên, phản ứng giữa đồng phân *m*-bromotoluene với $NaNH_2$ sẽ hình thành một hỗn hợp sản phẩm gồm cả ba đồng phân *o*-, *m*- và *p*-methylaniline.



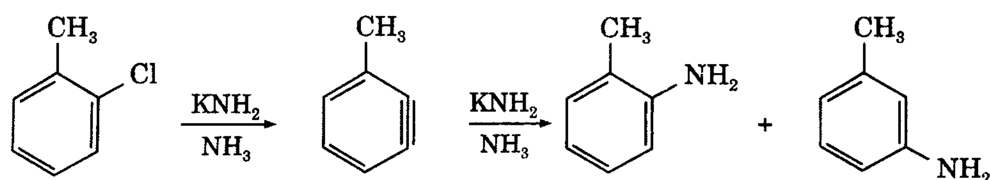
Cơ chế của phản ứng này được nghiên cứu dựa trên phản ứng của chlorobenzene với $NaNH_2$ trong ammonia lỏng, trong đó nguyên tử carbon của vòng benzene liên kết trực tiếp với nguyên tử chlorine được đánh dấu bằng đồng vị ^{14}C. Từ phản ứng này, thu được một hỗn hợp hai sản phẩm là aniline có nhóm $-NH_2$ liên kết với nguyên tử ^{14}C và aniline có nhóm $-NH_2$ liên kết với nguyên tử carbon kề bên nguyên tử ^{14}C với tỷ lệ mol là 1: 1. Điều này được giải thích dựa trên sự hình thành một sản phẩm trung gian trong quá trình phản ứng, gọi là benzyne, trong đó một liên kết đôi C=C trong vòng benzene được thay thế bằng một liên kết ba C≡C. Sản phẩm trung gian này được hình thành khi base mạnh dạng NH_2^- lấy mất một proton ở vị trí *ortho* đối với nguyên tử chlorine. Anion hình thành được bền hóa bằng cách giải phóng anion chloride để hình thành benzyne. Tác nhân ái nhân $-NH_2$ lúc này có thể tấn công vào một trong hai nguyên tử carbon trong liên kết ba C≡C, từ đó hình thành hai sản phẩm tương ứng. Cơ chế của phản ứng này có thể tóm tắt như sau:

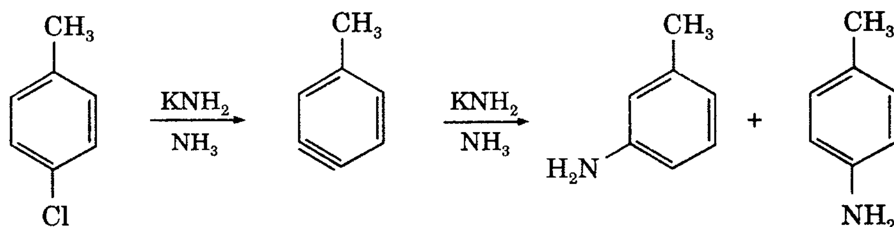


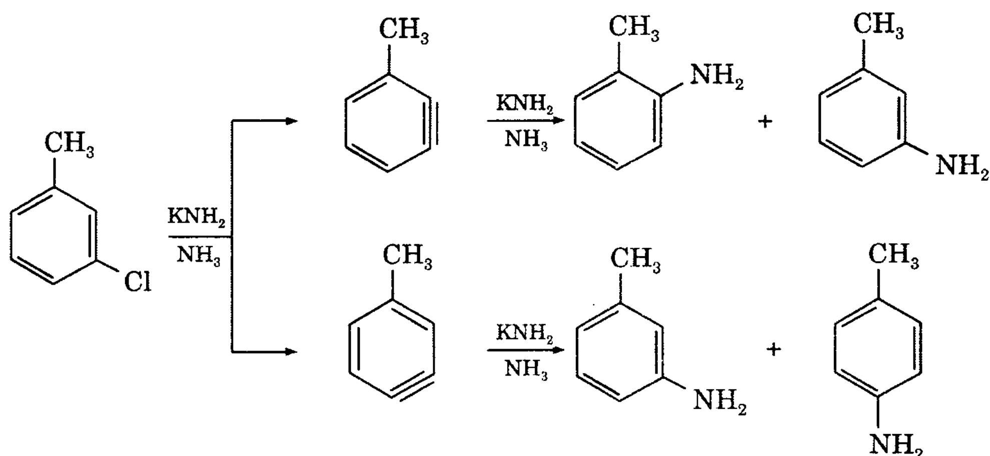
Trong một thời gian dài, người ta đã cố gắng chứng minh sự tồn tại của sản phẩm trung gian benzyne bằng cách phân lập và xác định cấu trúc của nó. Tuy nhiên, do độ bền quá thấp nên đến nay vẫn chưa thể phân lập và tinh chế được benzyne. Mặc dù vậy, người ta đã có những bằng chứng về sự tồn tại của benzyne. Trong quá trình phản ứng có sự hình thành bezyne, nếu thêm furan vào hỗn hợp phản ứng, sẽ thu được sản phẩm dạng cộng hợp đóng vòng Diels-Alder của bezyne với vai trò tác nhân ái diene (*dienophile*) với furan. Hiện nay đã phân lập và xác định được cấu trúc của sản phẩm cộng hợp này.



Phản ứng thế ái nhân vào vòng benzene trong trường hợp này được cho là kết quả của cơ chế phản ứng tách loại – cộng hợp (*elimination –addition*). Dựa vào cơ chế này, có thể giải thích được sự hình thành hỗn hợp sản phẩm thế ái nhân trong các trường hợp khác. Ví dụ:



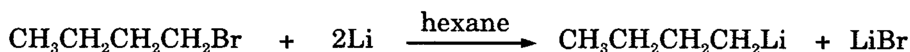


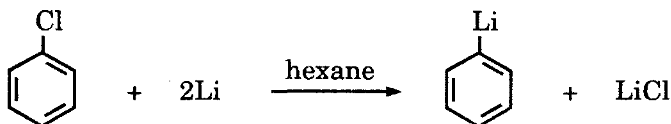


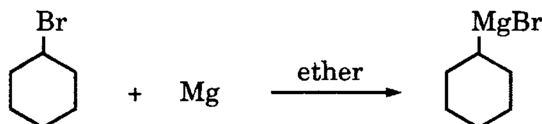
9.5.5 Phản ứng với kim loại

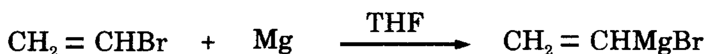
Các dẫn xuất halogen có khả năng tham gia phản ứng với một số kim loại trong môi trường ether khan, hình thành hợp chất cơ kim (*organometallic compound*). Các kim loại thường được sử dụng trong những phản ứng này là Mg, Li, Na, Zn, Hg... Đây là phương pháp thông dụng nhất được sử dụng để điều chế các hợp chất cơ kim. Khả năng tham gia phản ứng với kim loại của dẫn xuất halogen như sau: R-I > R-Br > R-Cl > R-F. Phản ứng cần được thực hiện trong dung môi ether khan hoặc một số dung môi khan không có nguyên tử hydrogen

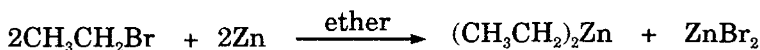
linh động và không có chứa những nhóm chức hoạt động khác. Phản ứng điều chế các hợp chất cơ kim phải được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitrogen hay argon, vì hơi nước, CO_2 hoặc O_2 đều tham gia phản ứng dễ dàng với các hợp chất cơ kim sinh ra. Trong các dẫn xuất cơ kim, dẫn xuất cơ magnesium (hợp chất Grignard) có ý nghĩa quan trọng nhất, được trình bày chi tiết ở mục 9.6.



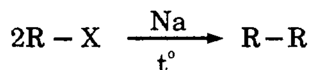






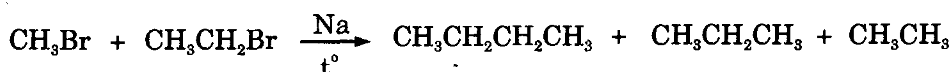


Riêng phản ứng giữa các dẫn xuất halogen và Na không dừng lại ở giai đoạn tạo dẫn xuất cơ kim mà thường hình thành sản phẩm alkane. Phản ứng này có tên gọi là phản ứng Wurtz. Phản ứng Wurtz của các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) cho phép điều chế alkane có mạch carbon dài hơn so với nguyên liệu ban đầu. Khi có mặt của kim loại Na, hai gốc alkyl kết hợp với nhau tạo thành sản phẩm alkane.



Phản ứng Wurtz chỉ thích hợp để điều chế các alkane đối xứng R-R. Khi điều chế alkane không đối xứng bằng phương pháp này, sẽ thu được một hỗn hợp nhiều sản phẩm. Ví dụ phản ứng giữa ethyl bromide CH_3CH_2Br và methyl bromide CH_3Br với sự có mặt của Na sẽ

cho hỗn hợp sản phẩm gồm có butane $CH_3CH_2CH_2CH_3$ (do phản ứng giữa hai phân tử ethyl bromide), propane $CH_3CH_2CH_3$ (do phản ứng giữa ethyl bromide và methyl bromide), ethane CH_3CH_3 (do phản ứng giữa hai phân tử methyl bromide).



$$CH_3Br + CH_3CH_2Br \xrightarrow[t^o]{Na} CH_3CH_2CH_2CH_3 + CH_3CH_2CH_3 + CH_3CH_3$$

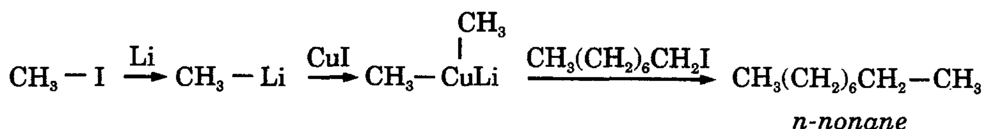
Ngoài ra, phản ứng Wurtz còn có nhiều hạn chế khác. Phản ứng chỉ có hiệu quả đối với dẫn xuất alkyl bromide và alkyl iodide. Dẫn xuất alkyl chloride thường cho hiệu suất rất thấp. Phản ứng này cũng chỉ có hiệu quả với các dẫn xuất bậc 1 (hiệu suất khoảng 60%), các dẫn xuất bậc 2 hay bậc 3 thường cho hiệu suất rất thấp (lần lượt khoảng 40% và 10%).

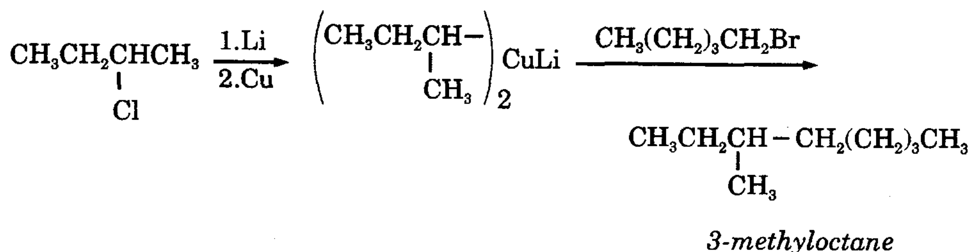
Các dẫn xuất halogen còn có khả năng tham gia phản ứng với lithinium và đồng qua hai giai đoạn khác nhau. Đây là một trong những phương pháp được sử dụng để điều chế alkane. Phương pháp này có ưu điểm hơn hẳn phương pháp dùng phản ứng Wurtz nói trên khi điều chế alkane có mạch carbon dài hơn so với nguyên liệu ban đầu. Sử dụng phương pháp này, có thể điều chế được cả alkane đối xứng R-R và bất đối xứng R-R'. Phản ứng sử dụng tác chất lithium dialkyl đồng R_2CuLi và dẫn xuất alkyl halide (halogenua) R'X. Phản ứng này có tên gọi là phản ứng E. J. Corey-Herbert House, do hai nhà hóa học này tìm ra vào những năm 1960.



$$R_2CuLi + R'X \longrightarrow R-R' + RCu + LiX$$

Các hợp chất lithium dialkyl đồng R_2CuLi được điều chế từ các dẫn xuất alkyl halide tương ứng RX. Do đó có thể xem đây là phương pháp điều chế alkane R-R' từ các dẫn xuất RX và R'X (các gốc alkyl R và R' có thể giống nhau hoặc khác nhau). Để phản ứng đạt hiệu suất cao, R'X phải là dẫn xuất bậc 1. Các gốc alkyl R trong hợp chất lithium dialkyl đồng R_2CuLi có thể là bậc 1, bậc 2 hay bậc 3. Ví dụ có thể điều chế n-nonane từ methyl bromide và n-octyl iodide, hoặc điều chế 3-methyl octane từ sec-butyl chloride và n-pentyl bromide như sau:

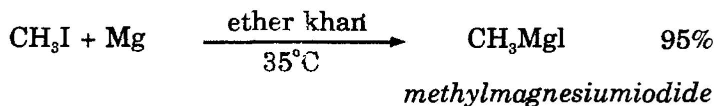


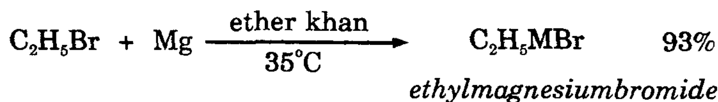


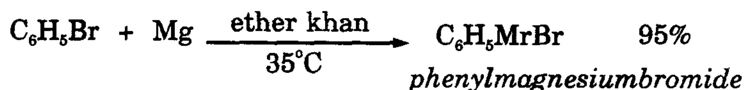
9.6 HỢP CHẤT CƠ MAGNESIUM (GRIGNARD)

9.6.1 Giới thiệu về hợp chất cơ magnesium

Hợp chất cơ magnesium, RMgX do nhà hóa học Pháp Victor Grignard tổng hợp ra vào năm 1900, và được trao giải Nobel hóa học vào năm 1912 (cùng với nhà hóa học Paul Sabatier). Hợp chất cơ magnesium được điều chế bằng phản ứng giữa dẫn xuất halogen với Mg trong môi trường ether khan. Tốc độ phản ứng giảm dần từ R–I đến R–F. Tuy nhiên trong thực tế hầu như chỉ thường sử dụng phản ứng của R–Br và R–Cl. Cho đến ngày nay, hầu như chưa điều chế thành công hợp chất cơ magnesium từ dẫn xuất R-F. Rất nhiều dẫn xuất halogen bậc một, bậc hai, bậc ba có khả năng tham gia phản ứng tạo hợp chất Grignard. Dẫn xuất halogen thơm và vinyl cũng có khả năng tham gia phản ứng, tuy nhiên thường sử dụng dung môi tetrahydrofuran (THF) cho những trường hợp này để tăng hiệu suất bằng cách nâng cao nhiệt độ phản ứng.

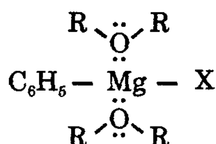








Hợp chất cơ magnesium thường không được cô lập ra khỏi dụng dịch ở dạng khan tự do, mà được sử dụng dưới dạng dung dịch trong dung môi ether hoặc tetrahydrofuran (THF). Công thức của hợp chất cơ magnesium đã được Grignard mô tả và được nghiên cứu trong nhiều năm. Tuy nhiên cho đến nay người ta vẫn chưa biết được một cách đầy đủ và chính xác về cấu tạo của hợp chất này. Trong dung môi ether, phân tử RMgX được cho là tồn tại ở dạng phức, kết hợp với hai phân tử ether bằng hai liên kết phối trí (H.9.3). Nhờ khả năng hình thành liên kết phối trí với dung môi, hợp chất cơ magnesium tan tốt trong ether hay các dung môi tương tự, ví dụ tetrahydrofuran (THF).



Hình 9.3 *Sự hình thành liên kết phối trí giữa RMgX và dung môi*

Liên kết C-Mg trong hợp chất cơ magnesium phân cực mạnh do sự khác biệt về độ âm điện giữa hai nguyên tử carbon và magnesium ($-\overset{|}{\underset{|}{C}}{}^{\delta-}-Mg^{\delta+}-X$). Mặc dù phân tử RMgX chỉ bị ion hóa một phần trong dung dịch, hợp chất này mang nhiều tính chất của một hợp chất ion dạng $R^{(-)}Mg^{(2+)}X^{(-)}$. Chính vì vậy, hợp chất cơ magnesium có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất có chứa nguyên tử hydrogen linh động như ROH, RCOOH, RNH_2 hay RC ≡ CH (thể hiện tính base mạnh). Các hợp chất cơ magnesium còn tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân dễ dàng vào các nhóm chức C=O hoặc C ≡ N, trong đó nguyên tử carbon mang điện tích âm của RMgX sẽ tấn công vào các trung tâm tích điện dương của các hợp chất này (thể hiện tính ái nhân mạnh). Chính vì lý do này, không thể điều chế các hợp chất cơ magnesium từ

dẫn xuất halogen có chứa các nhóm chức như –OH, –COOH, $-NH_2$, –SH, –CN, –CHO, $-NO_2$... trong phân tử. Ngoài ra, không thể sử dụng các dung môi có chứa những nhóm chức này làm dung môi để điều chế hay thực hiện các phản ứng của hợp chất cơ magnesium.

9.6.2 Phản ứng với các hợp chất chứa hydrogen linh động

Hợp chất cơ magnesium do có tính base mạnh, có thể tham gia phản ứng với các hợp chất chứa nguyên tử hydrogen linh động rất dễ dàng. Phản ứng xảy ra mãnh liệt và thường toả nhiều nhiệt. Các hợp chất có hydrogen linh động có thể là nước, alcohol, phenol, các acid vô cơ và hữu cơ, các amine bậc một và bậc hai, các hợp chất amide, các dẫn xuất mercaptan, các alkyne đầu mạch. Gốc hydrocarbon trong RMgX kết hợp với nguyên tử hydrogen linh động, hình thành các hợp chất hydrocarbon tương ứng và muối magnesium. Phản ứng thường xảy ra hoàn toàn và cho độ chuyển hóa 100%.



$$RMgX + HOH \longrightarrow RH + HOMgX$$



$$RMgX + R'OH \longrightarrow RH + R'OMgX$$



$$RMgX + C_6H_5OH \longrightarrow RH + C_6H_5OMgX$$



$$RMgX + NH_3 \longrightarrow RH + H_2NMgX$$



$$RMgX + R'NH_2 \longrightarrow RH + R'HNMgX$$



$$RMgX + R'SH \longrightarrow RH + R'SMgX$$



$$RMgX + R'-C\equiv CH \longrightarrow RH + R'-C\equiv C-MgX$$



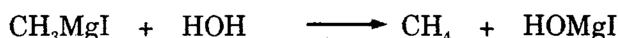
$$RMgX + R'COOH \longrightarrow RH + R'COOMgX$$

Phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và hydrogen linh động đôi khi được sử dụng để điều chế các hợp chất hydrocarbon. Tuy nhiên phương pháp này ít được sử dụng. Phản ứng này chủ yếu được sử dụng để định tính và định lượng nguyên tử hydrogen linh động trong các hợp chất hữu cơ, gọi là phương pháp Zerewitinoff. Thường sử dụng CH_3MgI làm chất thử, dựa trên lượng khí CH_4 sinh ra trong phản

ứng, có thể định lượng được số nguyên tử hydrogen linh động trong phân tử. Ví dụ để phân biệt amine bậc một, amine bậc hai và amine bậc ba, có thể sử dụng phản ứng với CH_3MgI, trong đó amine bậc ba không tham gia phản ứng, lượng khí CH_4 thoát ra từ phản ứng với amine bậc một gấp đôi trường hợp amine bậc hai. Phản ứng này còn được sử dụng để xác định hàm lượng nước có trong các dung môi hữu cơ dựa vào lượng khí CH_4 thoát ra.



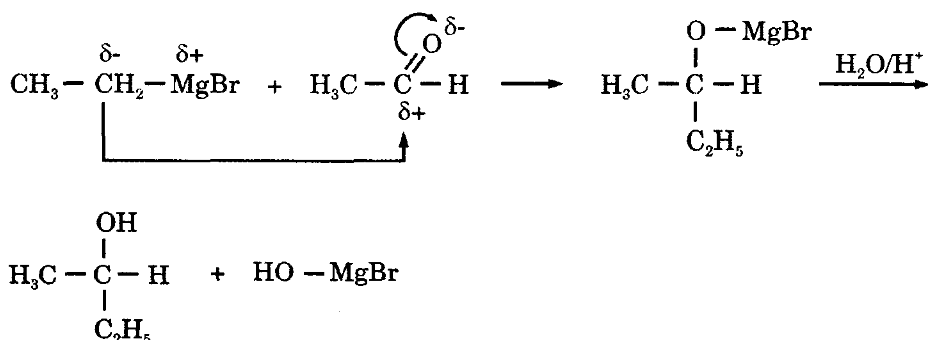




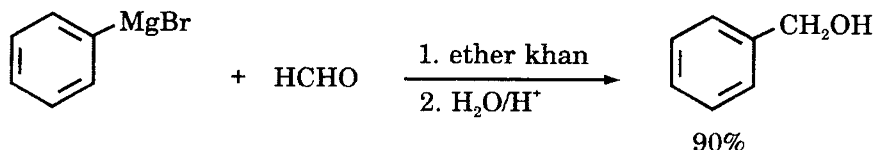
9.6.3 Phản ứng với các hợp chất có chứa nhóm carbonyl

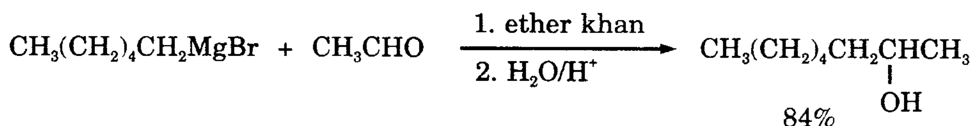
- ***Phản ứng với aldehyde và ketone (ceton)***

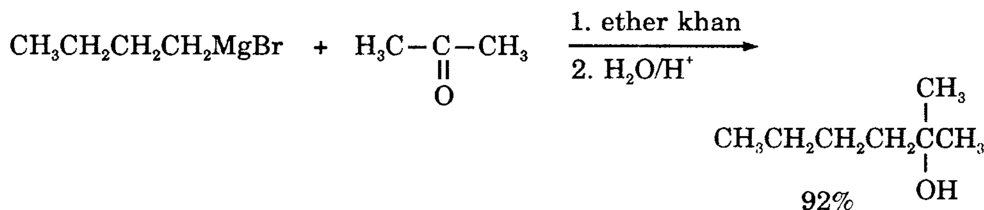
Đây là một trong những phản ứng của hợp chất cơ magnesium được sử dụng nhiều nhất trong tổng hợp hữu cơ. Phản ứng hình thành một liên kết carbon-carbon mới, góp phần xây dựng những bộ khung carbon phức tạp từ những phân tử đơn giản. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân thông thường: nguyên tử carbon trong liên kết C–Mg tích một phần điện âm đóng vai trò tác nhân ái nhân, sẽ tấn công vào nguyên tử carbon tích một phần điện dương trong nhóm carbonyl, hình thành một liên kết carbon-carbon mới. Phản ứng cộng ái nhân sẽ hình thành sản phẩm trung gian là alkoxymagnesium halide (halogenua). Thủy phân sản phẩm trung gian này trong môi trường acid sẽ thu được alcohol tương ứng. Ví dụ cơ chế phản ứng giữa C_2H_5MgBr và CH_3CHO xảy ra như sau:



Bậc của sản phẩm alcohol thu được trong phản ứng này tùy thuộc vào bản chất của hợp chất carbonyl. Chỉ có phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium với formaldehyde sau khi thủy phân cho sản phẩm cuối cùng là alcohol bậc một. Các hợp chất aldehyde còn lại khi phản ứng sẽ hình thành alcohol bậc hai, các hợp chất ketone (ceton) cho sản phẩm là alcohol bậc ba. Các phản ứng này thường xảy ra dễ dàng và cho hiệu suất cao.

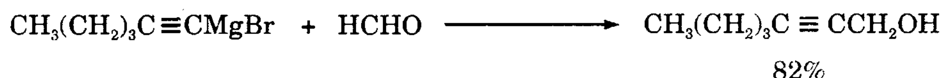




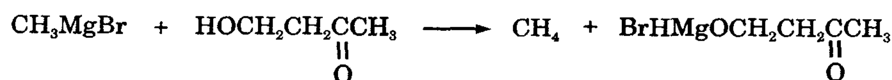


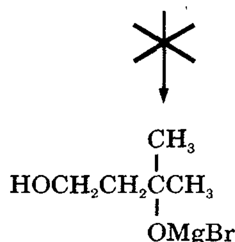
Phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và hợp chất carbonyl còn được sử dụng để điều chế các alcohol không no có liên kết ba $C \equiv C$ trong phân tử từ dẫn xuất của acetylene:





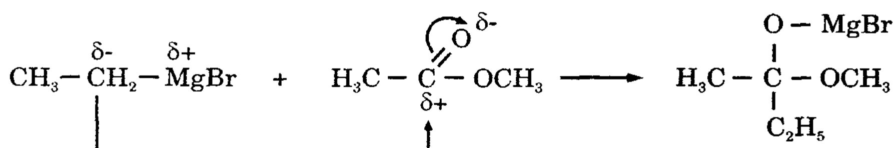
Cần lưu ý, khi sử dụng phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và các hợp chất carbonyl, trong phân tử hợp chất carbonyl không được có mặt các nhóm chức có nguyên tử hydrogen linh động. Khi trong phân tử tác chất có mặt đồng thời nhóm carbonyl và nguyên tử hydrogen linh động, hợp chất cơ magnesium sẽ ưu tiên phản ứng với hydrogen linh động. Ví dụ, phản ứng giữa một lượng vừa đủ methylmagnesium bromide và 4-hydroxy-2-butanone cho sản phẩm chính là methane, chứ không cho sản phẩm alcohol bậc ba.

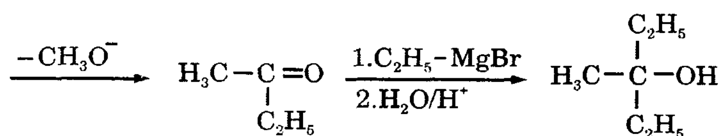


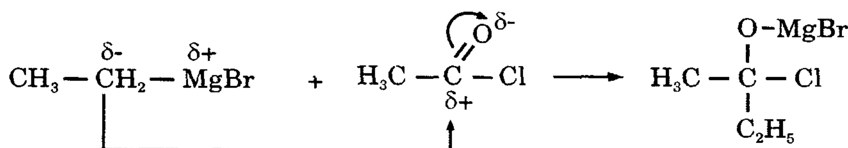


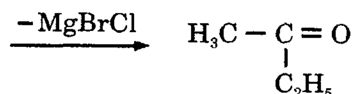
- Phản ứng với dẫn xuất của carboxylic acid

Các hợp chất cơ magnesium có khả năng tham gia phản ứng dễ dàng với các dẫn xuất của acid như acid chloride (clorua), anhydride, ester. Giai đoạn đầu của phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân, tương tự như phản ứng với hợp chất aldehyde hoặc ketone (ceton) nói trên. Sản phẩm trung gian của những phản ứng này cũng là các hợp chất alkoxymagnesium halide (halogenua) không bền, sẽ chuyển hóa thành các hợp chất carbonyl tương ứng. Ví dụ cơ chế phản ứng giữa C_2H_5MgBr và CH_3COOCH_3 hoặc CH_3COCl có thể tóm tắt như sau:









Phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và ester cho sản phẩm trung gian là một hợp chất ketone (ceton). Xét khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của các hợp chất carbonyl, khả năng phản ứng của ester thấp hơn so với trường hợp ketone, do đó ketone sinh ra trong quá trình phản ứng sẽ tiếp tục tham gia phản ứng với hợp chất cơ magnesium hình thành sản phẩm alcohol bậc ba. Trong trường hợp này không thể tách sản phẩm trung gian ketone ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Đối với trường hợp dẫn xuất acid chloride, khả năng tham gia phản ứng cộng ái nhân của acid chloride cao hơn ketone, theo lý thuyết có thể tách sản phẩm trung gian ketone ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Tuy nhiên, do hợp chất cơ magnesium có tính ái nhân rất mạnh, sẽ tham gia phản ứng dễ dàng với ketone sinh ra, nên thực tế rất khó thu được ketone với hiệu suất cao trong trường hợp này.

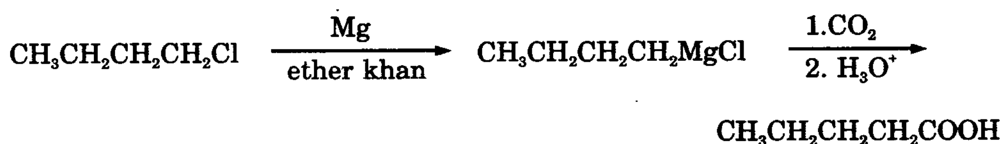
- Phản ứng với CO_2

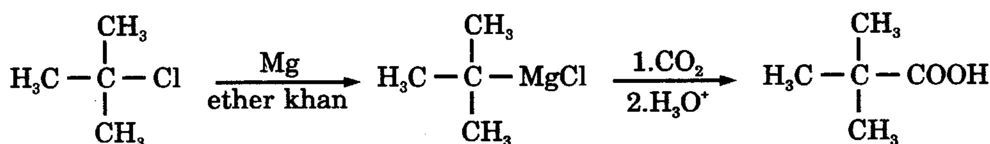
Hợp chất cơ magnesium tham gia phản ứng dễ dàng với CO_2 theo cơ chế cộng hợp ái nhân, tương tự như trường hợp hợp chất carbonyl. Sau giai đoạn thủy phân trong môi trường acid, sản phẩm thu được là hợp chất carboxylic acid. Chính vì lý do này, các phản ứng điều chế hợp chất cơ magnesium hoặc là các quá trình tổng hợp hữu cơ trên cơ sở hợp chất cơ magnesium cần phải được thực hiện trong môi trường khí trơ không có mặt CO_2. Cơ chế phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và CO_2 có thể được tóm tắt như sau:

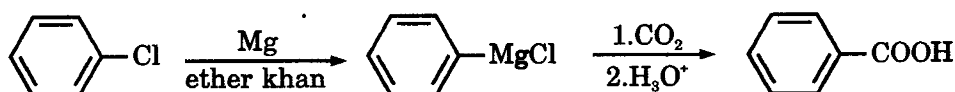
$$CH_3-\overset{\delta-}{CH_2}-\overset{\delta+}{MgBr} \quad \overset{\delta-}{O}=\overset{\delta+}{C}=O \longrightarrow C_2H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-MgBr \xrightarrow{H_2O/H^+} C_2H_5-COOH + HO-MgBr$$

Đây là một trong những phương pháp điều chế carboxylic acid có mạch carbon dài hơn nguyên liệu ban đầu một nguyên tử carbon. Phản ứng thường được thực hiện bằng cách sục khí CO_2 vào dung dịch ether của hợp chất cơ magnesium. Ngoài ra có thể sử dụng nước đá khô (đá CO_2) làm tác nhân phản ứng, trong trường hợp này đá khô CO_2 còn đóng vai trò là tác nhân giải nhiệt cho phản ứng. Thủy phân sản phẩm của phản ứng trong môi trường acid sẽ thu được carboxylic acid tương ứng. Phương pháp này có thể được sử dụng để điều chế

carboxylic acid từ các dẫn xuất halide (halogenua) bậc một, bậc hai, bậc ba, allyl, benzyl và aryl. Cần lưu ý một số nhóm chức chứa nguyên tử hydrogen linh động, hoặc các nhóm carbonyl... có khả năng tham gia phản ứng với hợp chất cơ magnesium.

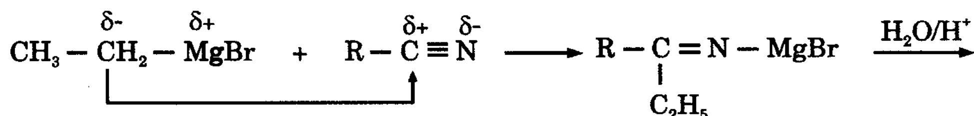


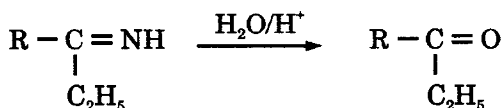




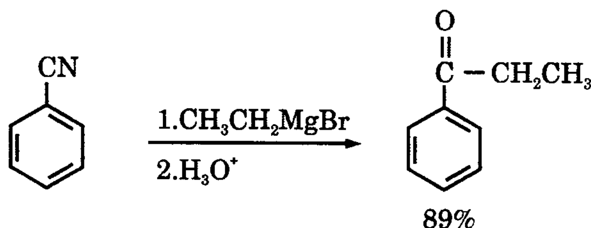
9.6.4 Phản ứng với các hợp chất nitrile

Các hợp chất cơ magnesium có khả năng tham gia phản ứng vào nhóm liên kết ba C ≡ N. Do sự khác biệt về độ âm điện giữa nguyên tử nitrogen và carbon, liên kết ba C ≡ N cũng bị phân cực, tương tự như trường hợp các hợp chất carbonyl. Giai đoạn đầu của phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân thông thường. Thủy phân hỗn hợp phản ứng trong môi trường acid cho sản phẩm trung gian imine. Sản phẩm trung gian này không bền, trong điều kiện phản ứng sẽ hình thành hợp chất carbonyl tương ứng. Cơ chế phản ứng giữa hợp chất C_2H_5MgBr và hợp chất nitrile có thể được tóm tắt như sau:



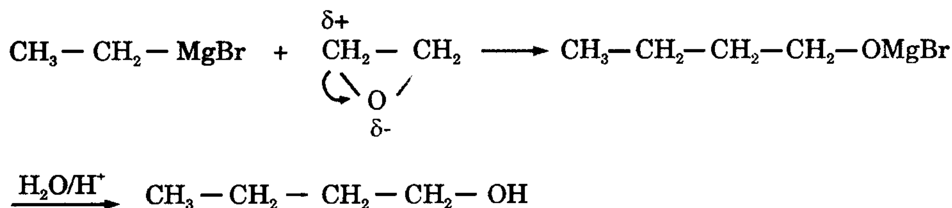


Ví dụ:

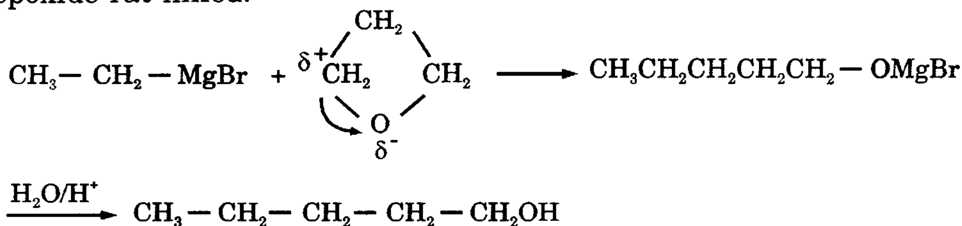


9.6.5 Phản ứng mở vòng epoxide

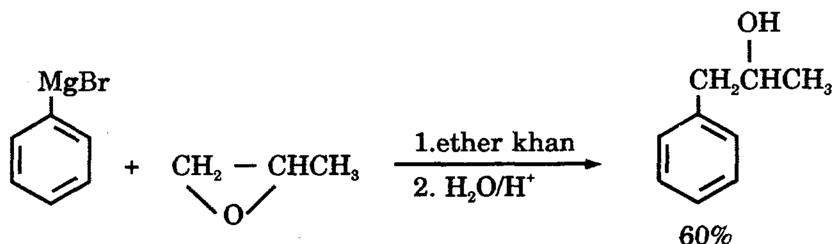
Các hợp chất cơ magnesium tham gia phản ứng dễ dàng với ethylene oxide cho sản phẩm trung gian alkoxymagnesium halide (halogenua). Thủy phân sản phẩm trung gian này trong môi trường acid sẽ thu được alcohol tương ứng. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử. Đây là một trong những phương pháp điều chế alcohol, có mạch carbon dài hơn nguyên liệu ban đầu hai nguyên tử carbon. Người ta cho rằng lực căng trong vòng ba, bốn cạnh làm cho phản ứng mở vòng trở nên dễ dàng hơn. Thực nghiệm cho thấy các vòng năm, sáu cạnh có chứa nguyên tử oxygen không có khả năng tham gia phản ứng với hợp chất cơ magnesium.



Tương tự như ethylene oxide, hợp chất vòng bốn cạnh có chứa nguyên tử oxygen cũng có khả năng tham gia phản ứng mở vòng với hợp chất cơ magnesium. Sản phẩm của phản ứng sau quá trình thủy phân trong môi trường acid cũng là alcohol. Tuy nhiên, khả năng tham gia phản ứng của hợp chất vòng bốn cạnh thấp hơn vòng epoxide rất nhiều.



Phản ứng mở vòng epoxide bằng hợp chất cơ magnesium có tính chọn lọc trong trường hợp vòng epoxide không đối xứng. Do phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử, hiệu ứng không gian trong vòng epoxide quyết định hướng tấn công của tác nhân ái nhân. Trong trường hợp này, hợp chất cơ magnesium sẽ ưu tiên tấn công vào nguyên tử carbon ít bị cản trở không gian nhất, tức là nguyên tử carbon của vòng epoxide mang ít nhóm thế nhất. Ví dụ phản ứng giữa phenylmagnesium bromide và 1,2-epoxypropane cho sản phẩm chính là alcohol bậc hai 1-phenyl-2-propanol với hiệu suất 60%.



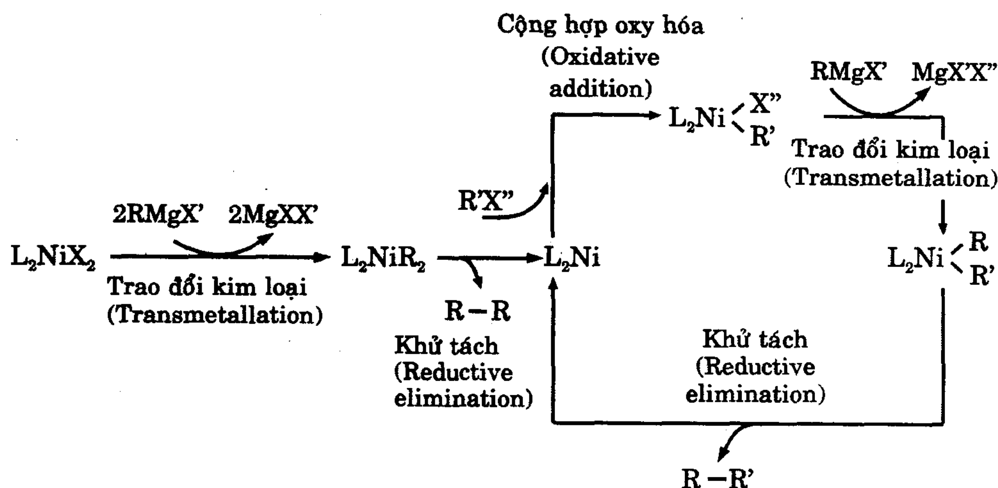
9.6.6 Phản ứng ghép đôi Kumada-Corriu

Các hợp chất cơ magnesium có khả năng tham gia phản ứng ghép đôi với các dẫn xuất halogen, phản ứng hình thành một liên kết carbon-carbon mới và thu được sản phẩm hydrocarbon mạch dài hơn. Phản ứng chỉ xảy ra đáng kể khi có mặt xúc tác $CoCl_2$, thường được gọi là phản ứng Kharash. Phản ứng được cho là xảy ra theo cơ chế gốc tự do, hình thành rất nhiều sản phẩm phụ do bản chất gốc tự do sinh ra. Do vậy, ngày nay, phản ứng này ít được sử dụng khi muốn xây dựng một liên kết carbon-carbon mới.



$$RMgX + R'X \xrightarrow{CoCl_2} R-R' + MgX_2$$

Vào năm 1972, hai nhà hóa học Kumada và Corriu đã phát hiện ra rằng các dẫn xuất halogen thơm và dẫn xuất halogen không no có khả năng phản ứng với các hợp chất cơ magnesium thơm hoặc no cho hiệu suất cao trong điều kiện có mặt xúc tác phức Ni hay phức Pd. Phản ứng này sau đó được đặt tên là phản ứng Kumada-Corriu. Phản ứng Kumada-Corriu và cơ chế của nó có thể được tóm tắt như sau:



Phản ứng Kumada-Corriu được cho là xảy ra qua nhiều giai đoạn, trong đó ba giai đoạn chính là giai đoạn cộng hợp oxy hóa (*oxidative* addition), giai đoạn trao đổi kim loại (*transmetallation*) và giai đoạn khử tách (reductive *elimination*). Xúc tác thật sự cho phản ứng Kumada-Corriu là Ni (0), được khử từ xúc tác phức Ni (II) dưới tác dụng của hợp chất cơ magnesium. Sau đó xúc tác Ni (0) mới tham gia vào chu trình phản ứng. Giai đoạn đầu tiên, xúc tác Ni (0) tham gia phản ứng cộng hợp oxy hóa với dẫn xuất R'X, hình thành một phức trung gian, trong đó Ni (0) được oxy hóa trở lại Ni (II). Sau khi phản ứng trao đổi kim loại với hợp chất cơ magnesium RMgX xảy ra, hai gốc hydrocarbon R và R' liên kết trực tiếp với nguyên tử Ni. Ở giai đoạn cuối cùng, xúc tác Ni (II) chuyển thành dạng Ni (0) đồng thời với việc tách sản phẩm ở dạng ghép đôi carbon-carbon là R-R'. Xúc tác Ni (0) sau đó tiếp tục tham gia vào chu trình phản ứng.

9.7 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA CÁC DẪN XUẤT HALOGEN

Các dẫn xuất halogen có vai trò quan trọng trong các quá trình tổng hợp hữu cơ cũng như trong đời sống hàng ngày. Các dẫn xuất halogen có độ hoạt động cao nên được sử dụng nhiều trong tổng hợp hữu cơ, ví dụ làm tác nhân alkyl hóa vào nhân thơm để điều chế các dẫn xuất alkylarene, hoặc được sử dụng để điều chế ether theo phương pháp Williamson. Từ dẫn xuất halogen, có thể điều chế được các hợp chất cơ magnesium tương ứng. Từ các hợp chất cơ magnesium này, có thể tổng hợp được rất nhiều hợp chất khác nhau.

Các dẫn xuất halogen đơn giản như CH_3Br hay CH_3Cl cũng được sử dụng nhiều trong thực tế. CH_3Br là một chất khí độc, được sử dụng làm thuốc sát trùng trừ mọt trong các kho chứa lương thực hay các kho chứa hàng của tàu biển. CH_3Cl được sử dụng làm chất sinh hàn trong công nghiệp đông lạnh, làm dung môi cho nhiều quá trình hóa học. Một dẫn xuất halogen được sử dụng khá phổ biến làm dung môi cho nhiều quá trình hóa học hoặc quá trình trích ly là chloroform $CHCl_3$. Dẫn xuất CCl_4 là chất không cháy khi tiếp xúc với lửa, bền với không khí và ánh sáng, do đó thường được sử dụng làm dung môi và chất chống cháy.

Nhiều dẫn xuất chlorofluorocarbon (CFC) được sử dụng trong lĩnh vực đông lạnh như các Freon, ví dụ Freon-11 (CCl_3F), Freo-12 (CCl_2F_2), Freon-21 ($CHCl_2F$), Freon-114 ($CClF_2$-$CClF_2$)... Các Freon là những chất khí hoặc là những chất lỏng sôi ở nhiệt độ thấp, không cháy và không ăn mòn, vì vậy được sử dụng làm chất sinh hàn trong các hệ thống làm lạnh. Tuy nhiên người ta phát hiện ra rằng các hợp chất CFC này có khả năng phá huỷ tầng ozone bảo vệ trái đất. Tầng ozone đã hình thành một lá chắn che chở cho trái đất khỏi ảnh hưởng nguy hiểm của tia tử ngoại cũng như những bức xạ nguy hại từ mặt trời. Do đó, hiện nay các hợp chất này được hạn chế sử dụng và nhiều nghiên cứu đã và đang được thực hiện để tìm ra những chất làm lạnh ít nguy hại đến môi trường hơn.

Từ chlorobenzene, có thể điều chế được các chất như phenol, aniline, và nhiều loại thuốc trừ sâu, trong đó thuốc trừ sâu DDT (*p,p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane) được sử dụng rất rộng rãi trong nông nghiệp. Một số chất diệt cỏ trước đây được sử dụng nhiều là 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid), 2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid). Chất độc màu da cam là hỗn hợp 50%-50% của hai chất 2,4-D và 2,4,5-T. Tạp chất dioxin có mặt trong chất độc màu da cam là một trong những hợp chất có độc tính cao nhất hiện nay. Do những loại thuốc trừ sâu và diệt cỏ này rất bền với môi trường, phân hủy rất chậm trong điều kiện tự nhiên, nên việc sử dụng chúng gây ra tình trạng ô nhiễm môi trường. Vì vậy, ngày nay nhiều quốc gia trên thế giới đã cấm hoặc hạn chế sử dụng các loại thuốc trừ sâu, diệt cỏ này.

Chương 10

CÁC HỢP CHẤT ALCOHOL VÀ PHENOL

A CÁC HỢP CHẤT ALCOHOL

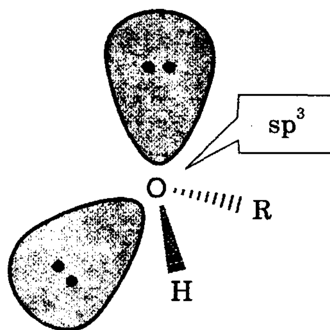
10.1 CẤU TẠO CHUNG

Khi thay thế một hay nhiều nguyên tử hydrogen của nguyên tử carbon lai hóa sp^3 trong phân tử hydrocarbon bằng các nhóm hydroxyl (-OH), sẽ thu được các hợp chất alcohol tương ứng. Có nhiều cách để phân loại các hợp chất alcohol:

- Dựa vào cấu tạo của gốc hydrocarbon, phân loại các hợp chất alcohol thành alcohol no (ví dụ $CH_3CH_2CH_2OH$) và alcohol không no (ví dụ $CH_3CH{=}CHCH_2OH$).
- Tùy thuộc vào bậc của gốc hydrocarbon liên kết trực tiếp với nhóm hydroxyl, sẽ có alcohol bậc một (ví dụ CH_3CH_2OH), alcohol bậc hai (ví dụ $CH_3CHOHCH_3$) và alcohol bậc ba (ví dụ $(CH_3)_3COH$).
- Dựa vào số lượng nhóm hydroxyl có trong phân tử, có thể phân loại thành alcohol đơn chức nếu trong phân tử chỉ có một nhóm hydroxyl (ví dụ CH_3CH_2OH), hoặc alcohol đa chức nếu trong phân tử có nhiều hơn một nhóm hydroxyl (ví dụ $HOCH_2CH_2OH$). Trong chương này chỉ tập trung trình bày các alcohol đơn chức.

Nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nguyên tử oxygen trong phân tử alcohol ở trạng thái lai hóa sp^3. Cấu trúc hình học của nguyên tử oxygen trong alcohol tương tự như ở phân tử nước, trong đó một nguyên tử hydrogen của nước được thay bằng một gốc hydrocarbon. Nguyên tử oxygen trong phân tử alcohol cũng ở trạng thái lai hóa sp^3, tương tự như trong phân tử nước. Một orbital lai hóa sp^3 của oxygen tham gia xen phủ với một orbital lai hóa sp^3 của nguyên tử carbon,

hình thành liên kết C – O. Một orbital lai hóa sp^3 khác của oxygen liên kết với orbital s của hydrogen, hình thành liên kết O – H. Hai orbital lai hóa sp^3 còn lại của nguyên tử oxygen sẽ chứa hai cặp điện tử tự do (H.10.1).



Hình 10.1 *Cấu trúc của nguyên tử oxygen trong phân tử alcohol*

10.2 DANH PHÁP

10.2.1 Tên thông thường

Tên thông thường của các hợp chất alcohol được gọi bằng cách đặt tên gốc alkyl (liên kết trực tiếp với nhóm hydroxyl) đi trước tiếp vĩ ngữ 'alcohol'. Tên thông thường chỉ được sử dụng trong trường hợp các hợp chất alcohol đơn giản. Ví dụ:

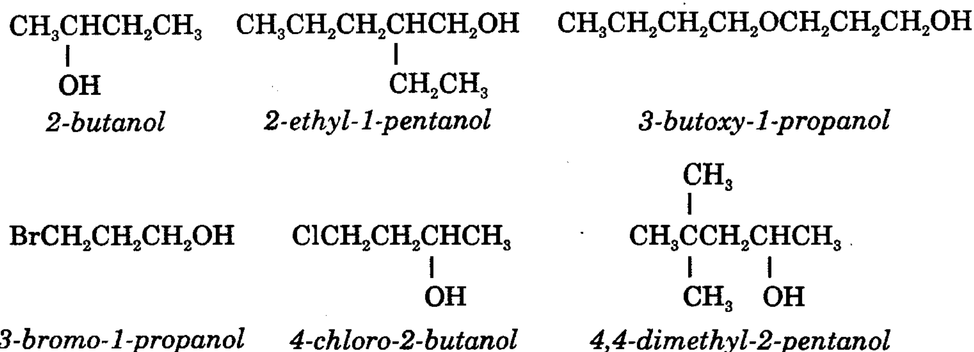
$CH_3 - CH_2 - OH$	*ethyl alcohol*
$(CH_3)_2CH - OH$	*isopropyl alcohol*
$(CH_3)_2CH - CH_2 - OH$	*isobutyl alcohol*
$(CH_3)_3C - OH$	*tert-butyl alcohol*
$C_6H_5 - CH_2 - OH$	*benzyl alcohol*
$CH_2 = CH - CH_2 - OH$	*allyl alcohol*

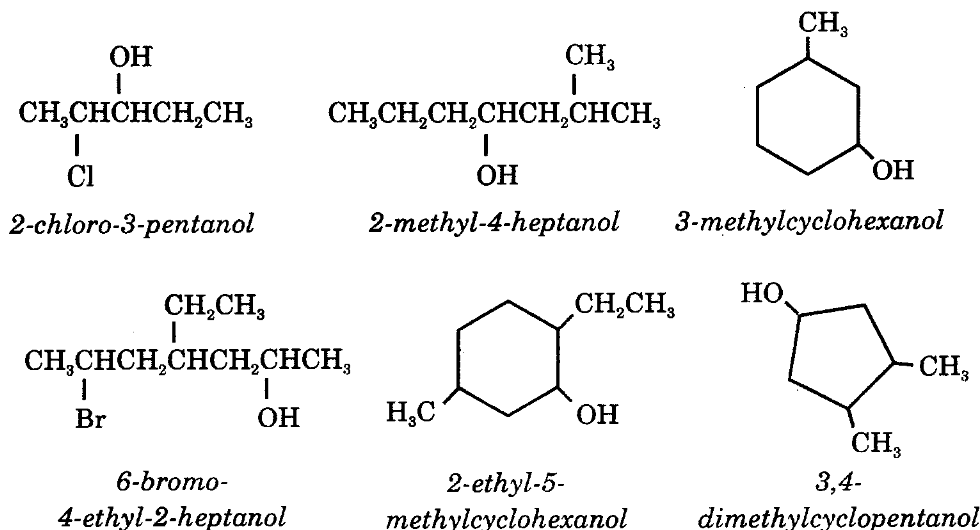
Một số trường hợp, các hợp chất alcohol được gọi tên như là dẫn xuất của CH_3OH. Trong trường hợp này, CH_3OH có tên gọi là carbinol, các hợp chất alcohol khác là dẫn xuất của carbinol. Ví dụ CH_3CH_2OH có tên gọi là methyl carbinol.

10.2.2 Tên IUPAC

Theo cách gọi tên IUPAC, các hợp chất alcohol được gọi tên dựa trên tên của alkane tương ứng, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ –ane thành –anol. Theo cách gọi tên như vậy, alcohol sẽ có tên IUPAC là alkanol. Các nguyên tắc gọi tên IUPAC trong trường hợp này cũng tương tự như trường hợp gọi tên IUPAC của alkane, alkene hoặc alkyne đã trình bày:

- Chọn mạch carbon dài nhất có chứa nhóm hydroxyl (–OH) làm mạch chính.
- Đánh số thứ tự sao cho nhóm hydroxyl có chỉ số nhỏ nhất.
- Các nhóm thế khác nhau được sắp xếp theo thứ tự của bảng chữ cái. Cần lưu ý là các tiếp đầu ngữ như *n–*, *di–*, *tri–*, *tetra–*, *sec–*, *tert–* được bỏ qua khi sắp xếp các nhóm thế theo trật tự bảng chữ cái. Tuy nhiên, các tiếp đầu ngữ như *iso, neo, cyclo* không được bỏ qua.
- Nếu có nhiều nhóm thế giống nhau, dùng các tiếp đầu ngữ như *di* (2), *tri* (3), *tetra* (4) đặt trước tên các nhóm thế giống nhau đó để chỉ số lượng nhóm thế tương đương.
- Mức độ ưu tiên thứ tự các nhóm thế khác nhau trong hệ danh pháp IUPAC được sắp xếp theo trật tự: –COOH > –CHO > >C=O > –OH > $-NH_2$ > –Cl, –Br... Do đó, nếu trong phân tử của alcohol có chứa các nhóm thế như $-NH_2$ hay halogen thì các hợp chất này vẫn được xem là dẫn xuất của alcohol.
- Trong trường hợp có nhiều nhóm hydroxyl trong phân tử (polyalcohol), cách gọi tên các alcohol đa chức cũng tương tự như trên. Trước tiếp vĩ ngữ –ol, thêm các từ *di–, tri–, tetra–* tương ứng với số lượng nhóm hydroxyl có trong phân tử.

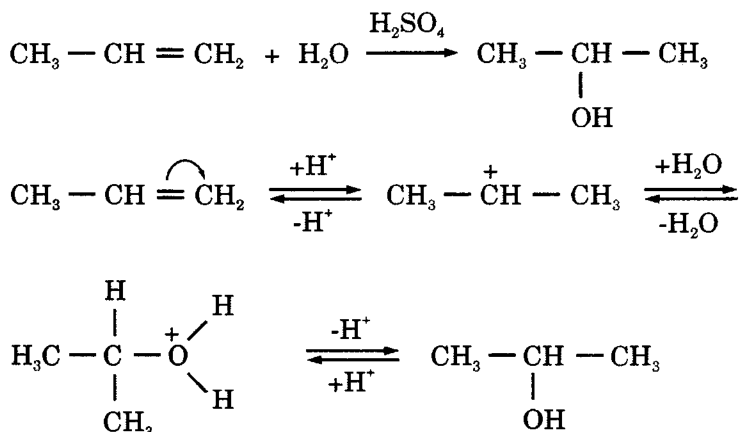




10.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

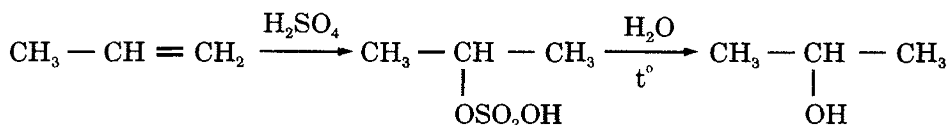
10.3.1 Cộng hợp nước vào alkene

Bình thường nước không tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử vào các alkene. Phản ứng chỉ xảy ra khi có mặt của các xúc tác là dung dịch acid trong H_2O, thường sử dụng nhất là dung dịch H_2SO_4 50% trong nước. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái điện tử thông thường, tạo thành sản phẩm alcohol theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Ví dụ phản ứng cộng hợp nước vào propylene cho sản phẩm chính là isopropanol.

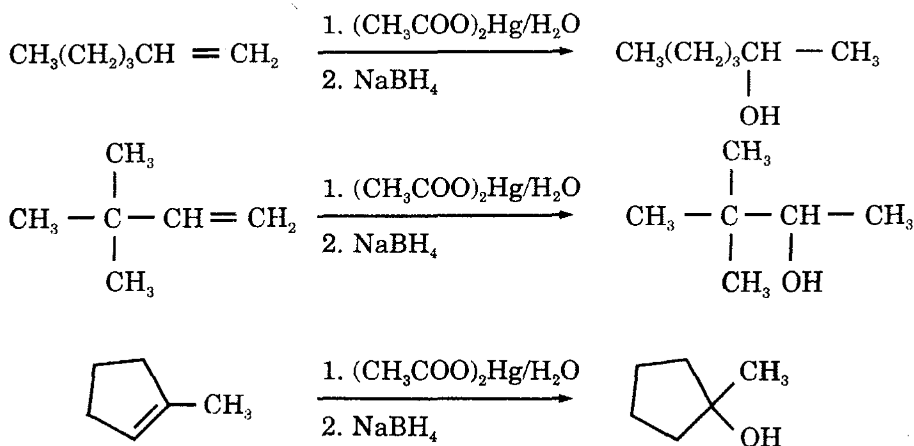


Có thể điều chế alcohol từ các alkene bằng cách sử dụng phản ứng với H_2SO_4 đậm đặc. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho alkene ở dạng khí hay dạng lỏng đi vào H_2SO_4 đậm đặc. Tuy nhiên, khác với

phản ứng cộng hợp nước sử dụng xúc tác là dung dịch loãng H_2SO_4 nói trên, tác nhân ái nhân tấn công vào cation trung gian ở đây là anion HSO_4^-, hình thành sản phẩm cộng là alkyl hydrogen sulfate. Phản ứng cộng hợp H_2SO_4 đậm đặc vào alkene cũng tuân theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Khi đun nóng các alkyl hydrogen sulfate với H_2O, chúng sẽ bị thủy phân tạo thành các alcohol tương ứng. Phương pháp này được sử dụng để sản xuất alcohol trong công nghiệp, ví dụ một lượng lớn isopropanol được sản xuất từ propylene theo phương pháp này. Tuy nhiên cần lưu ý là các alkene có nhiều nhóm thế dạng RCH = CHR, $R_2C=CH_2$, $R_2C = CHR$ và $R_2C = CR_2$ cho hiệu suất alkyl hydrogen sulfate rất thấp và cho nhiều phản ứng phụ phức tạp.

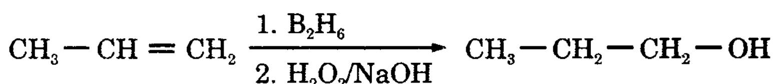


Một phương pháp cộng hợp H_2O theo quy tắc cộng Markonikov khác được sử dụng trong phòng thí nghiệm với hiệu suất cao là sử dụng $(CH_3COO)_2Hg$ trong H_2O hay hỗn hợp THF/H_2O. Phản ứng đi qua giai đoạn tạo sản phẩm trung gian là hợp chất cơ thủy ngân. Với sự có mặt của tác nhân khử $NaBH_4$, hợp chất cơ thủy ngân trung gian này sẽ được khử thành alcohol. Có thể xem đây là một phản ứng cộng hợp H_2O vào các alkene theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Phản ứng này không có sự chuyển vị thay đổi khung carbon của alkene ban đầu. Đó là điểm khác biệt quan trọng với các phản ứng cộng hợp ái điện tử khác, ở đó có khả năng xảy ra sự chuyển vị làm thay đổi khung carbon của alkene ban đầu.



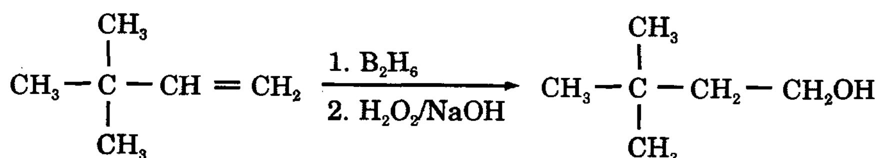
10.3.2 Phản ứng hydrobo hóa - oxy hóa hình thành alcohol

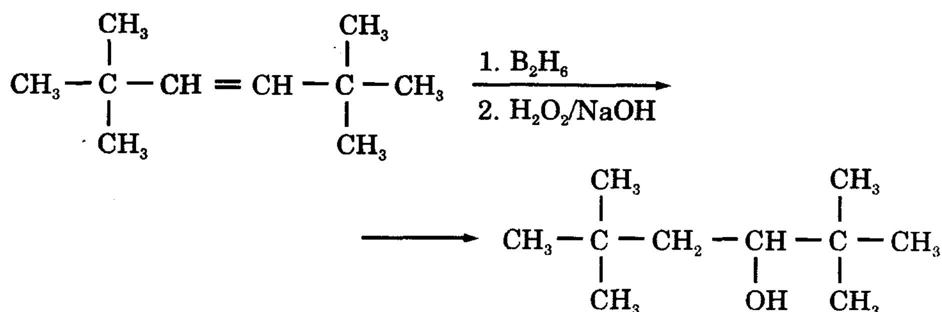
Các phản ứng cộng hợp nước vào alkene với xúc tác H_2SO_4 hay với tác nhân $(CH_3COO)_2Hg$ nói trên đều cho sản phẩm là alcohol theo quy tắc cộng hợp Markonikov. Trong các trường hợp cần phải điều chế alcohol từ alkene tương ứng với phản ứng cộng hợp nước theo quy tắc trái với Markonikov, cần phải dùng phương pháp khác. Một trong các phương pháp thường được sử dụng đó là phản ứng hydrobo hóa - oxy hóa alkene, do nhà hóa học Herbert C. Brown tìm ra vào năm 1959 và công trình này được trao giải Nobel hóa học năm 1979. Phản ứng hydrobo hóa - oxy hóa bao gồm giai đoạn cộng diboran vào alkene, tiếp theo là giai đoạn oxy hóa sản phẩm trung gian bằng H_2O_2 trong kiềm để thu được sản phẩm là alcohol.



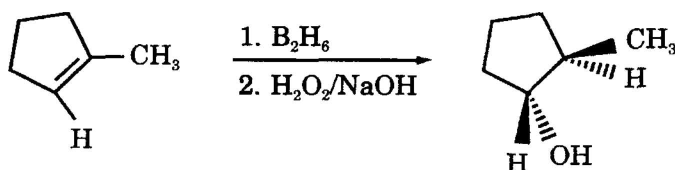
$$CH_3-CH=CH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O_2/NaOH]{1.\ B_2H_6} CH_3-CH_2-CH_2-OH$$

Một điểm khác biệt giữa phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa so với các phản ứng cộng hợp ái điện tử khác là không có sự chuyển vị làm thay đổi khung carbon của alkene ban đầu. Ví dụ phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa của 3,3-dimethyl-1-butene với B_2H_6 kết hợp với giai đọan oxy hóa bằng H_2O_2 trong kiềm chỉ cho một sản phẩm duy nhất là 3,3-dimethyl-1-butanol. Nếu thực hiện phản ứng cộng hợp nước với xúc tác là dung dịch loãng H_2SO_4 thì 3,3-dimethyl-1-butene có khả năng cho sản phẩm chuyển vị làm thay đổi khung carbon. Tương tự như vậy, phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa của các alkene có nhiều mạch nhánh khác, ví dụ như 2,2,5,5-tetramethyl-3-hexane cũng chỉ cho một sản phẩm duy nhất là 2,3,5,5-tetramethyl-3-hexanol. Quá trình thực hiện phản ứng đơn giản, có khả năng điều chế các hợp chất alcohol mà các phương pháp khác không thể thực hiện được, đó là điểm thuận lợi của phương pháp này.





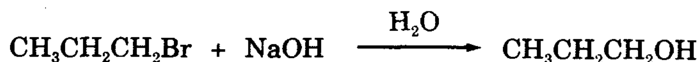
Một điểm cần lưu ý là trong phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa, H và OH được cộng hợp vào cùng một phía so với mặt phẳng của liên kết đôi C= C (cộng hợp kiểu CO_3). Ví dụ 1-methylcyclopentene tham gia phản ứng hydrobo hóa – oxy hóa sẽ cho sản phẩm là hai đồng phân quang học của *trans*-2-methylcyclopentanol với hiệu suất khoảng 86%.



trans-2-methylcyclopentanol

10.3.3 Thủy phân dẫn xuất halogen

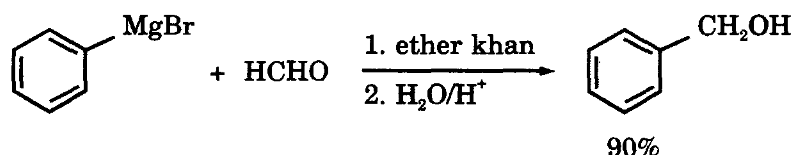
Các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) tham gia phản ứng thủy phân, thường thực hiện trong môi trường kiềm, hình thành các alcohol tương ứng. Phản ứng được sử dụng để điều chế alcohol trong phòng thí nghiệm. Ví dụ có thể điều chế *n*-propanol từ *n*-propyl bromide bằng phản ứng thủy phân trong dung dịch NaOH loãng. Cần lưu ý đối với dẫn xuất halogen bậc ba, phản ứng phụ là phản ứng tách loại HX hình thành alkene trở nên chiếm ưu thế khi sử dụng base mạnh.

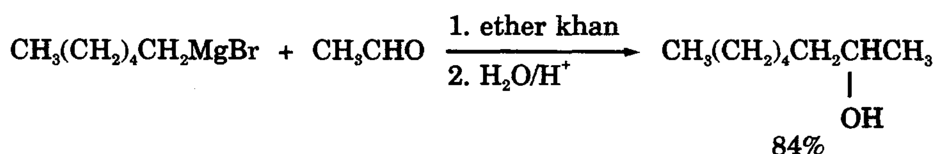


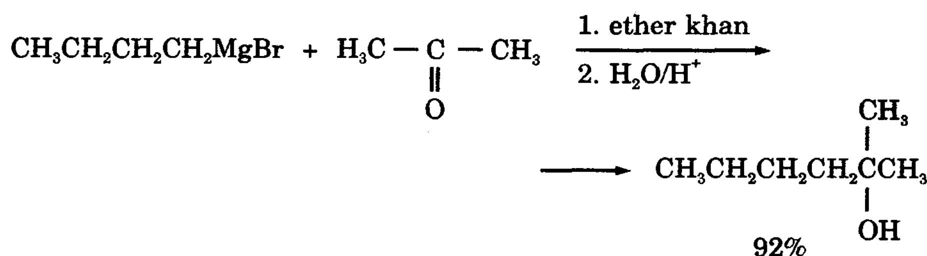
$$CH_3CH_2CH_2Br + NaOH \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2CH_2OH$$

10.3.4 Đi từ hợp chất cơ magnesium

Từ các hợp chất cơ magnesium, có thể điều chế được các hợp chất alcohol theo những phương pháp khác nhau, tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu. Phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và các aldehyde hoặc ketone (ceton) sẽ hình thành sản phẩm trung gian là alkoxymagnesium halide (halogenua). Thủy phân sản phẩm trung gian này trong môi trường acid sẽ thu được alcohol tương ứng. Bậc của sản phẩm alcohol thu được trong phản ứng này tùy thuộc vào bản chất của hợp chất carbonyl. Chỉ có phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium với formaldehyde sau khi thủy phân cho sản phẩm cuối cùng là alcohol bậc một. Các hợp chất aldehyde còn lại khi phản ứng sẽ hình thành alcohol bậc hai, các hợp chất ketone cho sản phẩm là alcohol bậc ba. Các phản ứng này thường xảy ra dễ dàng và cho hiệu suất cao.

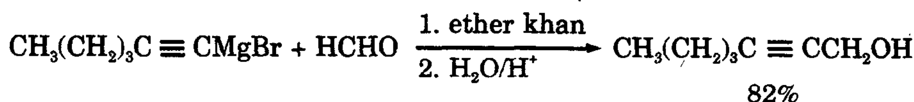






Phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và hợp chất carbonyl còn được sử dụng để điều chế các alcohol không no có liên kết ba $C \equiv C$ trong phân tử từ dẫn xuất của acetylene:





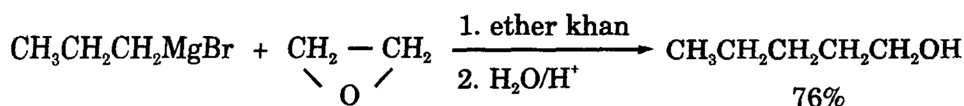
Các hợp chất cơ magnesium có khả năng tham gia phản ứng dễ dàng với các dẫn xuất của acid như acid chloride (clorua), anhydride, ester. Sản phẩm trung gian của những phản ứng này cũng là các hợp chất alkoxymagnesium halide (halogenua). Thủy phân các hợp chất này trong môi trường acid sẽ thu được các alcohol không bền, sẽ chuyển hóa thành các hợp chất carbonyl tương ứng. Phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium và ester cho sản phẩm trung gian là một hợp chất ketone (ceton). Xét khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của các hợp chất carbonyl, khả năng phản ứng của ester thấp hơn so với trường hợp ketone, do đó ketone sinh ra trong quá trình phản ứng sẽ tiếp tục tham gia phản ứng với hợp chất cơ magnesium hình thành sản phẩm alcohol bậc ba. Trong trường hợp này không thể tách sản phẩm trung gian ketone ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Đối với trường hợp dẫn xuất acid chloride, khả năng tham gia phản ứng cộng ái nhân của acid chloride cao hơn ketone, theo lý thuyết có thể tách sản phẩm trung gian ketone ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Tuy nhiên, do hợp chất cơ magnesium có tính ái nhân rất mạnh, sẽ tham gia phản ứng dễ dàng với ketone sinh ra, nên thực tế rất khó thu được ketone với hiệu suất cao trong trường hợp này, và sản phẩm chính của quá trình chủ yếu vẫn là các hợp chất alcohol.

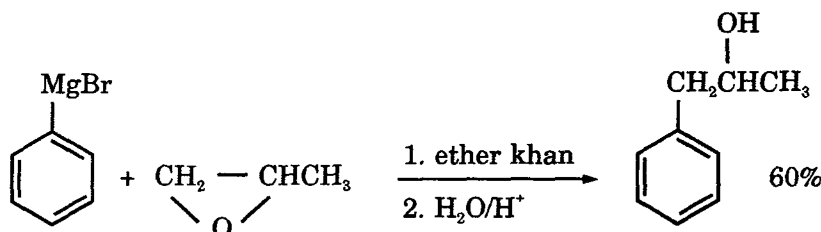
$$CH_3-CH_2-MgBr + H_3C-C(=O)-OCH_3 \longrightarrow H_3C-C(=O)-C_2H_5$$

$$\xrightarrow[2.\ H_2O/H^+]{1.\ C_2H_5-MgBr} H_3C-C(C_2H_5)_2-OH \quad 67\%$$

Các hợp chất cơ magnesium tham gia phản ứng dễ dàng với ethylene oxide cho sản phẩm trung gian alkoxymagnesium halide (halogenua). Thủy phân sản phẩm trung gian này trong môi trường acid sẽ thu được alcohol tương ứng. Đây là một trong những phương pháp điều chế alcohol, có mạch carbon dài hơn nguyên liệu ban đầu hai nguyên tử carbon. Người ta cho rằng lực căng trong vòng ba, bốn cạnh làm cho phản ứng mở vòng trở nên dễ dàng hơn. Thực nghiệm

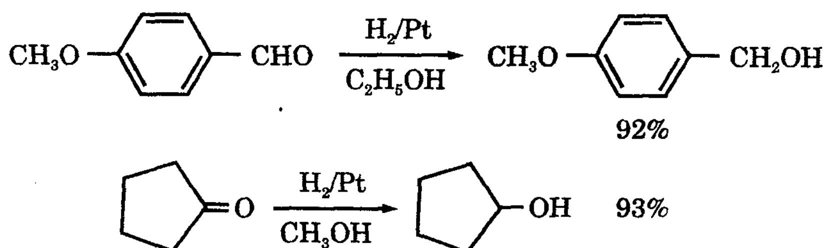
cho thấy các vòng năm, sáu cạnh có chứa nguyên tử oxygen không có khả năng tham gia phản ứng với hợp chất cơ magnesium.



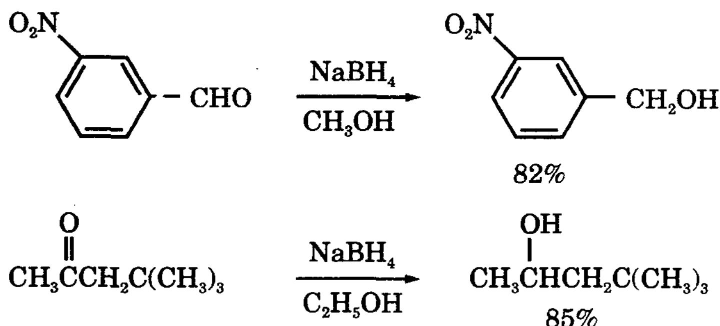


10.3.5 Khử hóa các hợp chất carbonyl

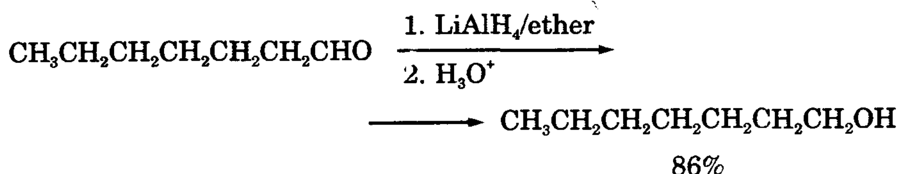
Khi có mặt các tác nhân khử như $LiAlH_4$ hay $NaBH_4$, hoặc trong điều kiện hydrogen hóa xúc tác, các hợp chất aldehyde hoặc ketone (ceton) sẽ bị khử thành các alcohol bậc một và alcohol bậc hai tương ứng. Một trong những phương pháp tiện lợi nhất là hydro hóa xúc tác, do xúc tác có thể được tách ra khỏi hỗn hợp sản phẩm dễ dàng bằng phương pháp lọc, sau đó sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp chưng cất. Xúc tác sử dụng cho quá trình này là Pt, Pd, Ni, Ru ... tương tự như phản ứng hydro hóa xúc tác vào liên kết đôi C= C, tuy nhiên cần phải sử dụng điều kiện khắc nghiệt hơn do phản ứng xảy ra chậm hơn.

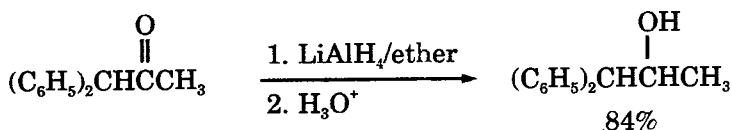


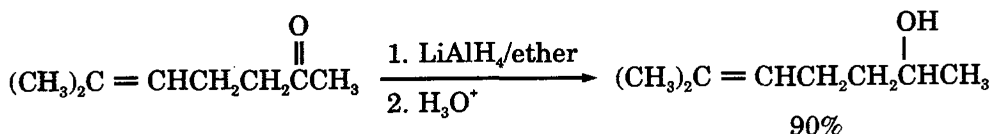
Nhiều tác nhân khử có khả năng khử nhóm carbonyl thành alcohol tương ứng, tuy nhiên trong phòng thí nghiệm, $NaBH_4$ và $LiAlH_4$ được sử dụng nhiều nhất. Trong đó $NaBH_4$ mặc dù có hoạt tính kém hơn $LiAlH_4$ nhưng an toàn và dễ sử dụng hơn. Phản ứng khử với $NaBH_4$ có thể sử dụng trong dung môi alcohol hoặc nước.



$LiAlH_4$ có hoạt tính mạnh hơn, tuy nhiên khó sử dụng và nguy hiểm hơn do phản ứng mạnh với nước hoặc alcohol và phân hủy gây nổ khi được đun nóng đến nhiệt độ khoảng 120°C. Thông thường phản ứng khử hợp chất carbonyl bằng $LiAlH_4$ được thực hiện trong dung môi ether khan hoặc tetrahydrofuran (THF), sau đó là giai đoạn thủy phân trong môi trường acid để thu các hợp chất alcohol tương ứng. Cả hai tác nhân khử $NaBH_4$ và $LiAlH_4$ đều không có khả năng khử liên kết đôi C= C, do đó được sử dụng khi cần điều chế các hợp chất alcohol không no.



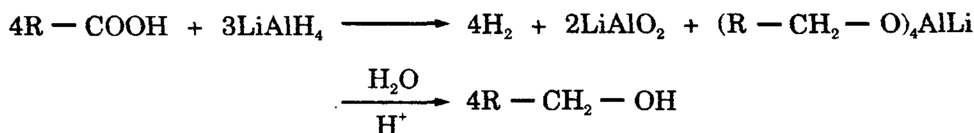




10.3.6 Khử hóa carboxylic acid và dẫn xuất

Phản ứng khử các carboxylic acid béo mạch dài thành các hợp chất alcohol tương ứng là một phản ứng quan trọng. Thông thường, các hợp chất alcohol mạch ngắn thường dễ điều chế hơn các acid

tương ứng. Tuy nhiên, các acid béo mạch dài lại dễ dàng tìm thấy hơn trong tự nhiên (dưới dạng dầu mỡ). Carboxylic acid tương đối trơ với nhiều tác nhân khử, chỉ có thể bị khử thành các alcohol tương ứng khi có mặt tác nhân khử mạnh như $LiAlH_4$. Cần lưu ý là các tác nhân khử thông dụng như $NaBH_4$, Na trong alcohol hoặc hydro hóa xúc tác cũng không thể khử carboxylic acid thành alcohol tương ứng.

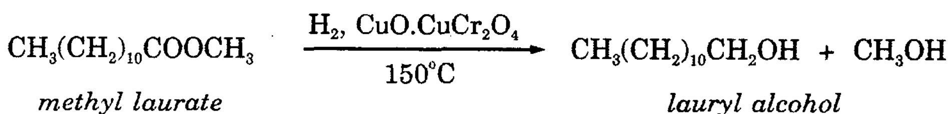


Tác nhân khử $LiAlH_4$ có khả năng khử hầu hết các nhóm chức không no, trừ alkene và alkyne. Do đó, phản ứng khử các carboxylic acid không no thành alcohol không no bằng $LiAlH_4$ sẽ bảo toàn các liên kết đôi C = C, C ≡ C.



Do $LiAlH_4$ có độ chọn lọc cao nên thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm làm tác nhân khử carboxylic acid thành alcohol cũng như làm tác nhân khử cho nhiều hợp chất khác. Tuy nhiên giá thành của $LiAlH_4$ khá cao nên chỉ được sử dụng rất hạn chế trong công nghiệp. Ví dụ $LiAlH_4$ được sử dụng để khử một lượng nhỏ tác chất khan hiếm trong công nghiệp dược phẩm.

Một phương pháp khác được sử dụng để chuyển hóa carboxylic acid thành alcohol tương ứng bao gồm hai giai đoạn: chuyển hóa acid thành ester và khử hóa ester thành alcohol. Ester có thể được khử thành alcohol bằng nhiều cách khác nhau: hydro hóa xúc tác, sử dụng các tác nhân khử như $LiAlH_4$ hoặc Na trong alcohol. Phản ứng khử sẽ hình thành một alcohol bậc một từ gốc acid và một alcohol từ gốc alcohol trong ester ban đầu. Trong công nghiệp, thường sử dụng xúc tác là một hỗn hợp các oxide $CuO.CuCr_2O_4$. Phản ứng được tiến hành trong thiết bị ở nhiệt độ cao và áp suất cao.



10.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Các hợp chất alcohol có tính chất vật lý khác với các hydrocarbon tương ứng, do trong phân tử có chứa nhóm –OH có khả năng tạo liên kết hydrogen mạnh. Vì vậy, alcohol có nhiệt độ sôi và nhiệt độ nóng chảy cao hơn các hydrocarbon tương ứng. Nguyên nhân của điều này là do khi chuyển từ trạng thái rắn sang trạng thái lỏng hoặc trạng thái hơi, cần phải có năng lượng để phá vỡ các liên kết hydrogen này. Tương tự như các hợp chất khác, nhiệt độ sôi của alcohol tăng theo trọng lượng phân tử. Nhóm –OH có tính ái nước, gốc alkyl có tính kỵ nước, do đó độ tan của alcohol tùy thuộc vào kích thước của gốc alkyl. Các alcohol mạch ngắn như methanol, ethanol, propanol tan tốt trong nước, độ tan trong nước của các alcohol mạch dài hơn sẽ giảm dần theo chiều dài mạch carbon. Ví dụ *n*-butanol có độ tan 7,9 *g*/100 *g* nước, *n*-pentanol có độ tan 2,3 *g*/100 *g* nước ở nhiệt độ 20°C. Các thông số vật lý của một số alcohol thường gặp được giới thiệu ở bảng 10.1 dưới đây.

Bảng 10.1 *Các thông số vật lý của một số alcohol thường gặp*

Tên gốc R	**Công thức**	**Nhiệt độ nóng chảy** (°C)	**Nhiệt độ sôi** (°C)	**Tỷ trọng** (20 °C)	**Độ tan g/100g nước** (20 °C)
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Methyl	CH_3OH	-97	64,5	0,793	∞
Ethyl	CH_3CH_2OH	-115	78,3	0,789	∞
n-Propyl	$CH_3CH_2CH_2OH$	-126	97	0,804	∞
n-Butyl	$CH_3(CH_2)_2CH_2OH$	-90	118	0,810	7,9
n-Pentyl	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	-78,5	138	0,817	2,3
n-Hexyl	$CH_3(CH_2)_4CH_2OH$	-52	156,5	0,819	0,6
n-Heptyl	$CH_3(CH_2)_5CH_2OH$	-34	176	0,822	0,2
n-Octyl	$CH_3(CH_2)_6CH_2OH$	-15	195	0,825	0,05
n-Decyl	$CH_3(CH_2)_8CH_2OH$	6	228	0,829	---
n-Dodecyl	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH$	24	---	---	---
n-Tetradecyl	$CH_3(CH_2)_{12}CH_2OH$	38	---	---	---
n-Hexadecyl	$CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$	49	---	---	---
n-Octadecyl	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH$	58,5	---	---	---
Isopropyl	$CH_3CHOHCH_3$	-86	82,5	0,789	∞

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Isobutyl	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	-108	108	0,802	10,0
sec-Butyl	$CH_3CH_2CHOHCH_3$	-114	99,5	0,806	12,5
tert-Butyl	$(CH_3)_3COH$	25,5	83	0,789	∞
Isopentyl	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$	-117	132	0,813	2
active-Amyl	(-)$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2OH$	---	128	0,816	3,6
tert-Pentyl	$CH_3CH_2C(OH)(CH_3)_2$	-12	102	0,809	12,5
Cyclopentanol	*cyclo*-C_5H_9OH	---	140	0,949	---
Cyclohexanol	*cyclo*-$C_6H_{11}OH$	24	161,5	0,962	---
Allyl	$CH_2=CHCH_2OH$	-129	97	0,855	∞
Crotyl	$CH_3CH=CHCH_2OH$	---	118	0,853	16,6
Methylvinyl-methanol	$CH_2=CHCHOHCH_3$	---	97	---	---
Benzyl	$C_6H_5CH_2OH$	-15	205	1,046	4
α-Phenylethyl	$C_6H_5CHOHCH_3$	---	205	1,013	---
β-Phenylethyl	$C_6H_5CH_2CH_2OH$	-27	221	1,02	1,6
Diphenylmethanol	$(C_6H_5)_2CHOH$	69	298	---	0,05
Triphenylmethanol	$(C_6H_5)_3COH$	162,5	---	---	---
Cinnamyl	$C_6H_5CH=CHCH_2OH$	33	257,5	---	---
1,2-Ethanediol	$HOCH_2CH_2OH$	-16	197	1,113	---
1,2-Propanediol	$CH_3CHOHCH_2OH$	---	187	1,040	---
1,3-Propanediol	$HOCH_2CH_2CH_2OH$	---	215	1,060	---
Glycerol	$HOCH_2CHOHCH_2OH$	18	290	1,261	---
Pentaerythritol	$C(CH_2OH)_4$	260	---	---	6

10.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

10.5.1 Đặc điểm chung

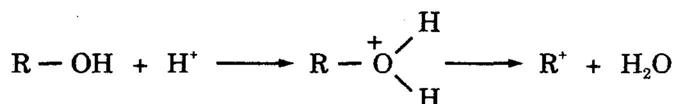
Do nguyên tử oxygen trong phân tử alcohol có độ âm điện lớn hơn so với nguyên tử carbon và hydrogen, cả hai liên kết C–H và O–H đều phân cực, đôi điện tử của liên kết bị lệch về phía oxygen. Tùy theo bản chất của gốc hydrocarbon, độ phân cực và khả năng phân li của liên kết C–O có thể tăng hay giảm, nghịch biến với độ phân cực và khả năng phân li của liên kết O–H. Do đặc điểm cấu tạo như vậy, các hợp chất alcohol có khả năng tham gia hai loại phản ứng: phản ứng làm gãy liên kết O–H và phản ứng làm gãy liên kết C–O.

Khả năng phản ứng làm gãy liên kết O–H: chỉ xảy ra trong môi trường base mạnh, khi có mặt tác nhân tách được proton, hoặc các kim loại mạnh như Na, K ...Phản ứng hình thành anion RO^-.



Hiệu ứng cảm ứng đẩy điện tử (+I) của gốc alkyl tăng từ gốc bậc một đến bậc ba. Hiệu ứng này có tác dụng ngược chiều với sự phân cực của liên kết O–H cũng như sẽ làm giảm độ bền của anion RO^-. Do đó khả năng phản ứng làm gãy liên kết O–H sẽ giảm dần từ alcohol bậc một đến alcohol bậc ba.

Khả năng phản ứng làm gãy liên kết C–O: chỉ xảy ra trong môi trường acid, do liên kết C–O là một liên kết bền. Phản ứng đi qua giai đoạn hình thành carbocation R^+.



Hiệu ứng cảm ứng đẩy điện tử (+I) của gốc alkyl tăng từ gốc bậc một đến bậc ba. Hiệu ứng này càng mạnh thì liên kết C–O càng phân cực, cũng như carbocation R^+ sẽ càng bền. Do đó khả năng phản ứng làm gãy liên kết C–O sẽ tăng dần từ alcohol bậc một đến alcohol bậc ba.

10.5.2 Tính acid-base của alcohol

Alcohol là hợp chất lưỡng tính, có khả năng nhận thêm một proton hình thành cation trung gian dạng RO^+H_2, và cũng có khả năng cho đi một proton hình thành anion RO^-. Tuy nhiên cả tính acid lẫn tính base của alcohol đều rất yếu. Độ phân ly proton của alcohol yếu hơn cả nước, do hiệu ứng đẩy điện tử (+I) của gốc hydrocarbon. Khi thay thế nguyên tử hydrogen trong nhóm $-CH_3$ của CH_3OH bằng những nhóm thế khác nhau, tính acid của alcohol cũng sẽ thay đổi. Các nhóm thế đẩy điện tử (+I) sẽ làm giảm tính acid, các nhóm thế hút điện tử (–I) sẽ làm tăng tính acid. Giá trị pK_a của một số rượu so với các hợp chất có tính acid khác được cho ở bảng 10.2 sau đây.

***Bảng 10.2** Giá trị pK_a của một số alcohol*

ROH	pK_a	ROH	pK_a
$(CH_3)_3COH$	20	CH_3CH_2OH	18
CH_3OH	16	$HOCH_2CH_2OH$	15,1
$CH_3OCH_2CH_2OH$	14,8	$ClCH_2CH_2OH$	14,3
$HC\equiv CCH_2OH$	13,6	Cl_2CHCH_2OH	12,9
F_3CCH_2OH	12,4	$(F_3C)_2CHOH$	9,3
HOH	15,54	CH_3COOH	4,8

Do alcohol có tính acid yếu nên không có khả năng phản ứng với các base như Na_2CO_3 hay NaOH. Tính acid của alcohol yếu hơn của nước, do đó phản ứng giữa alcohol và NaOH không xảy ra mà cân bằng sẽ dịch chuyển theo chiều ngược lại. Alcohol chỉ có khả năng tham gia phản ứng với các base mạnh như kim loại kiềm, hợp chất cơ magnesium, các base như NaH hoặc $NaNH_2$. Phản ứng sẽ hình thành các hợp chất alkoxide có tính base mạnh.



$$R-OH + NaOH \rightleftharpoons R-ONa + H_2O$$



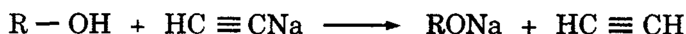
$$R-OH + Na \longrightarrow RONa + H_2$$



$$R-OH + NaNH_2 \longrightarrow RONa + NH_3$$



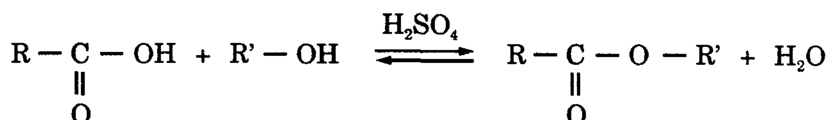
$$R-OH + R'MgX \longrightarrow R'H + ROMgX$$

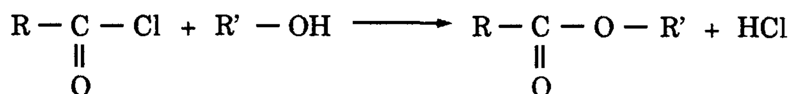


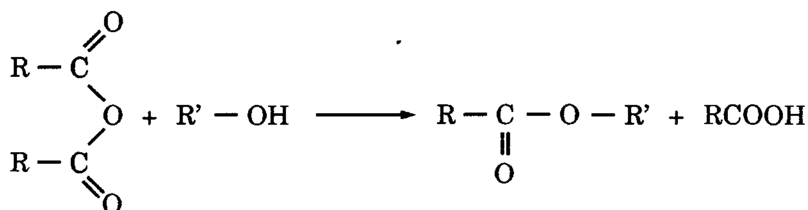
$$R-OH + HC\equiv CNa \longrightarrow RONa + HC\equiv CH$$

10.5.3 Phản ứng ester hóa

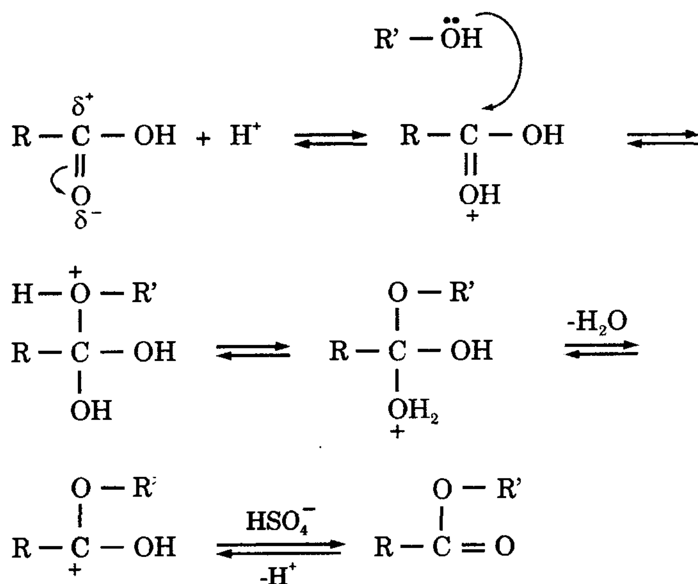
Ester có thể được điều chế trực tiếp từ alcohol bằng phản ứng với carboxylic acid khi có mặt xúc tác acid mạnh như H_2SO_4 hoặc khí HCl khan. Đây là phản ứng thuận nghịch, hình thành ester kèm theo sản phẩm phụ là H_2O. Cũng có thể sử dụng acid chloride (clorua) hoặc anhydride thay cho carboxylic acid để điều chế ester, phản ứng xảy ra theo một chiều và không cần phải sử dụng xúc tác acid. Dẫn xuất acid chloride có khả năng tham gia phản ứng ester hóa tốt nhất.





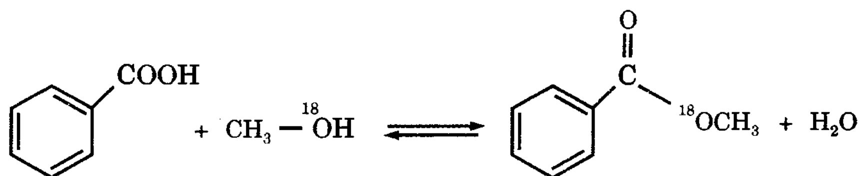


Cơ chế của phản ứng ester hóa giữa carboxylic acid và alcohol có thể được tóm tắt như sau: trước hết, nhóm carbonyl của acid được proton hóa, hình thành cation trung gian. Tiếp theo là giai đoạn tấn công của nguyên tử oxygen trên phân tử alcohol vào cation này, kèm theo giai đoạn proton hóa và tách nước. Cuối cùng là giai đoạn tách proton tái sinh xúc tác, hình thành sản phẩm ester.

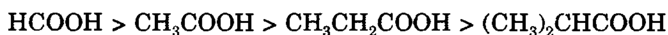


Để chứng minh cho cơ chế này, người ta sử dụng phương pháp đánh dấu nguyên tử. Ví dụ khi thực hiện phản ứng ester hóa giữa

benzoic acid và methanol nặng (CH_3–^{18}OH), ester sinh ra có chứa nguyên tử oxygen nặng (^{18}O), trong khi đó H_2O thì không có.



Trong phản ứng ester hóa giữa carboxylic acid và alcohol, khả năng tham gia phản ứng của alcohol và acid được sắp xếp theo trật tự sau:



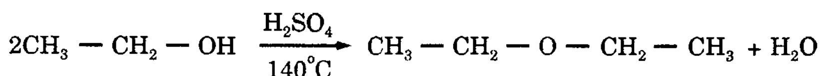
$$HCOOH > CH_3COOH > CH_3CH_2COOH > (CH_3)_2CHCOOH$$



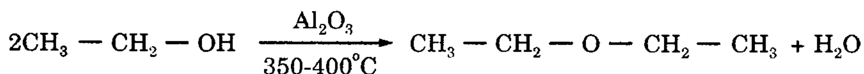
$$CH_3OH > CH_3CH_2OH > (CH_3)_2CHOH > (CH_3)_3OH$$

10.5.4 Phản ứng hình thành ether

Các alcohol bậc một khi đun nóng với sự có mặt của xúc tác acid, thường là H_2SO_4 ở nhiệt độ 130-140°C hoặc các acid rắn như Al_2O_3 ở nhiệt độ khoảng 350-400°C sẽ hình thành ether. Trong công nghiệp, diethyl ether được sản xuất bằng cách đun nóng ethanol với H_2SO_4 ở 140°C. Ở nhiệt độ cao hơn, phản ứng tách nước xảy ra chủ yếu hình thành sản phẩm tách loại là ethylene.

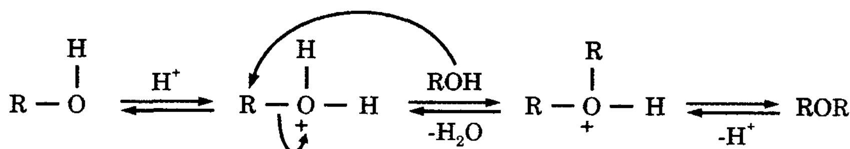


$$2CH_3-CH_2-OH \xrightarrow[140^\circ C]{H_2SO_4} CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_3 + H_2O$$

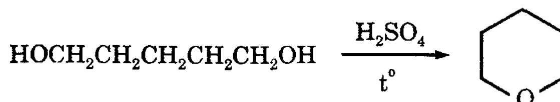


$$2CH_3-CH_2-OH \xrightarrow[350\text{-}400^\circ C]{Al_2O_3} CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_3 + H_2O$$

Cơ chế của phản ứng hình thành ether từ hai phân tử alcohol với sự có mặt của xúc tác acid có thể được tóm tắt như sau: proton tấn công vào nguyên tử oxygen của alcohol hình thành cation oxonium, tiếp theo là sự tấn công của nguyên tử oxygen trên phân tử alcohol thứ hai vào nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm $^-O^+H_2$ của cation oxonium hình thành cation dialkyloxonium, sau cùng là giai đoạn tách loại proton hình thành ether.



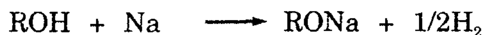
Các hợp chất alcohol diol sẽ tham gia phản ứng ether hóa nội phân tử nếu có khả năng hình thành vòng năm hay sáu cạnh.



Một phương pháp điều chế ether được sử dụng nhiều là phương pháp Williamson. Phản ứng do nhà hóa học Alexander Williamson tìm ra vào năm 1850. Cho đến ngày nay, phản ứng này được xem là một trong những phương pháp tốt nhất để điều chế ether, cả ether đối xứng lẫn ether không đối xứng. Đây là phản ứng thế ái nhân giữa dẫn xuất alkyl halide (halogenua) và ion alkoxide RO^-. Phản ứng xảy ra theo cơ chế S_N2 vì đòi hỏi phải sử dụng một lượng lớn tác nhân ái nhân mạnh (RO^-).



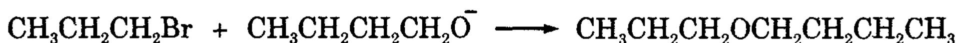
Các alkoxide anion (RO^-) được điều chế từ alcohol bằng phản ứng với các base mạnh như NaH hoặc Na kim loại. NaOH không có khả năng tách proton từ alcohol vì phản ứng giữa alcohol và NaOH là phản ứng thuận nghịch và cân bằng dịch chuyển theo chiều nghịch.

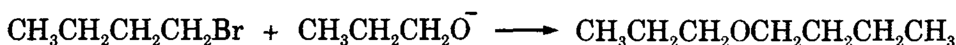


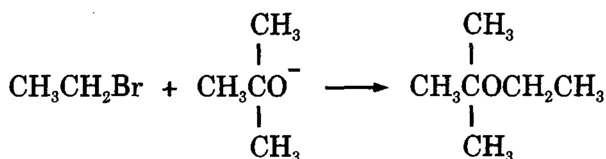


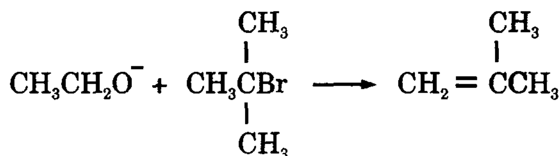
Do tác nhân ái nhân sử dụng có tính base mạnh, cần phải lựa chọn tác chất thích hợp khi tổng hợp các ether không đối xứng để hạn chế phản ứng phụ là phản ứng tách loại. Ví dụ butyl propyl ether có thể được tổng hợp theo phương pháp Williamson từ *n*-propyl bromide và butoxide ion, hoặc từ *n*-butyl bromide và *n*-proxide ion. Tuy nhiên, khi tổng hợp *tert*-butyl ethyl ether, chỉ có thể sử dụng ethyl bromide và *tert*-butoxide ion. Nếu sử dụng tác chất là *tert*-butyl bromide và

ethoxide ion, phản ứng tách loại của dẫn xuất halogen bậc ba sẽ chiếm ưu thế, hình thành sản phẩm chính là 2-methylpropene. Do đó, khi tổng hợp ether theo phương pháp Williamson, gốc alkyl bậc thấp sẽ có nguồn gốc từ dẫn xuất halogen, và gốc alkyl bậc cao sẽ có nguồn gốc từ alkoxide ion.

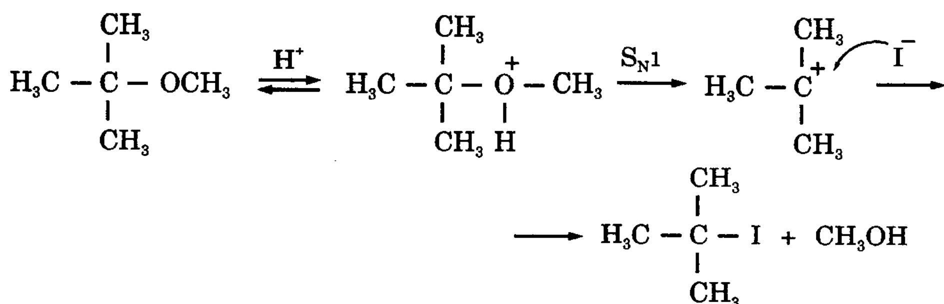


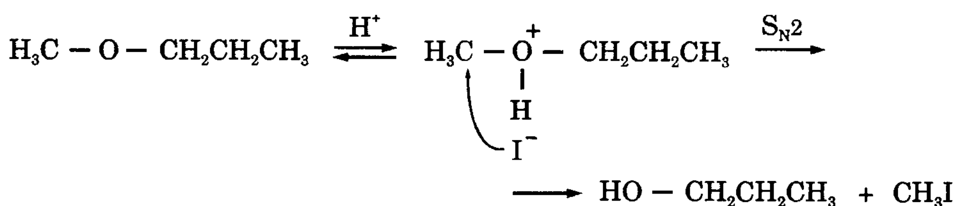






Thông thường, các ether kém hoạt động do liên kết C–O rất bền. Vì vậy ether thường được sử dụng làm dung môi trong nhiều phản ứng hữu cơ. Các dialkyl ether có khả năng tham gia phản ứng gãy liên kết ether dưới tác dụng của HI hoặc HBr đậm đặc ở nhiệt độ cao. HCl phản ứng rất yếu còn HF không tham gia phản ứng này. Đầu tiên phản ứng cũng sẽ hình thành một dẫn xuất halogen và một alcohol từ ether ban đầu. Nếu ether không đối xứng, việc hình thành dẫn xuất halogen từ gốc alkyl nào của ether sẽ tùy thuộc vào cấu trúc của các gốc alkyl có trong ether. Nếu phản ứng sinh ra carbocation bền (ví dụ carbocation bậc ba), phản ứng S_N1 sẽ xảy ra và tác nhân ái nhân I^- hoặc Br^- sẽ tấn công vào carbocation bền này, hình thành dẫn xuất halogen tương ứng. Nếu carbocation sinh ra không bền, sẽ xảy ra phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử (S_N2), tác nhân ái nhân I^- hoặc Br^- sẽ tấn công vào phía ít bị cản trở về mặt không gian nhất, hình thành dẫn xuất halogen tương ứng.





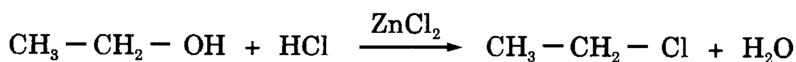
10.5.5 Phản ứng thế nhóm –OH bằng halogen

1- Phản ứng với HX

Alcohol có thể chuyển hóa thành dẫn xuất alkyl halide (halogenua) bằng cách sử dụng nhiều tác nhân khác nhau, trong đó thông dụng nhất là hydrogen halide (HCl, HBr, HI). Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân. Khi không có xúc tác acid, các tác nhân như NaBr, NaCl, NaI... không có khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân với alcohol, do tính base và tính ái nhân của nhóm bị thế là OH^- mạnh hơn. Khi có mặt xúc tác acid, nhóm –OH được proton hóa và tách ra dưới dạng H_2O, giúp cho phản ứng thế xảy ra dễ dàng hơn. Phản ứng giữa alcohol và hydrogen halide là phản ứng thuận nghịch, muốn cân bằng dịch chuyển theo chiều thuận, người ta thường sử dụng H_2SO_4 hay $ZnCl_2$ khan làm xúc tác và cũng là tác nhân hút nước từ phản ứng. Khả năng phản ứng của các hydrogen halide giảm dần: HI > HBr > HCl. HCl chỉ tham gia phản ứng khi có mặt xúc tác $ZnCl_2$ khan.

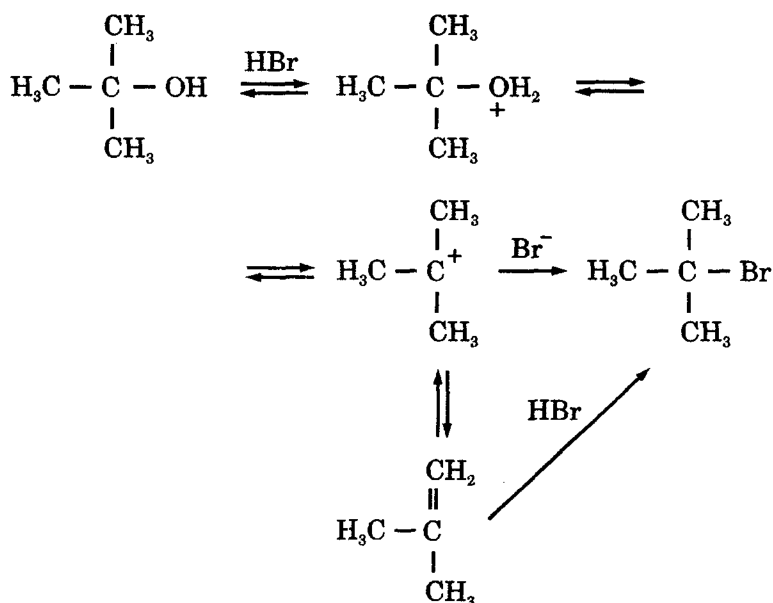


$$CH_3-CH_2-OH + HBr \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3-CH_2-Br + H_2O$$

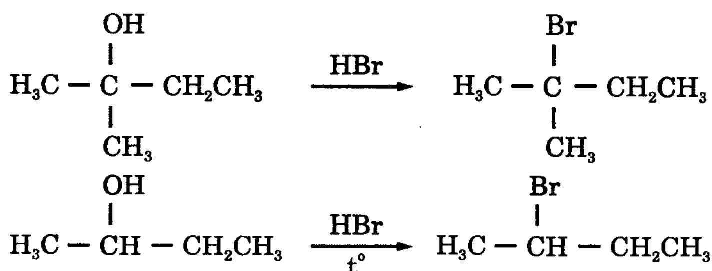


$$CH_3-CH_2-OH + HCl \xrightarrow{ZnCl_2} CH_3-CH_2-Cl + H_2O$$

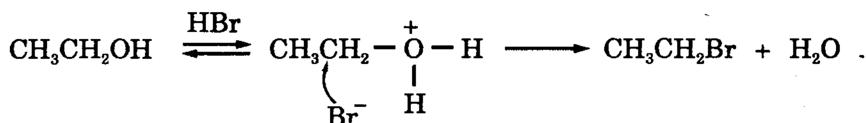
Tùy thuộc vào cấu trúc của gốc hydrocarbon, phản ứng giữa alcohol và HX (HCl, HBr hay HI) có thể xảy ra theo cơ chế thế ái nhân đơn phân tử hay lưỡng phân tử. Các alcohol bậc ba và bậc hai thường cho phản ứng thế ái nhân đơn phân tử (S_N1), đi qua giai đoạn hình thành carbocation trung gian bền. Sau khi được hình thành, carbocation này có hai hướng phản ứng: phần lớn carbocation sẽ kết hợp với tác nhân ái nhân (Cl^-, Br^-, I^-) hình thành sản phẩm thế là dẫn xuất halogen, một phần carbocation có khả năng tách loại proton để hình thành sản phẩm alkene. Tuy nhiên, trong thực tế chỉ thu được duy nhất sản phẩm thế là dẫn xuất halogen, do alkene nếu được sinh ra trong quá trình phản ứng sẽ tham gia phản ứng cộng hợp ái điện tử với HCl, HBr, HI và cũng sẽ thu được dẫn xuất halogen.



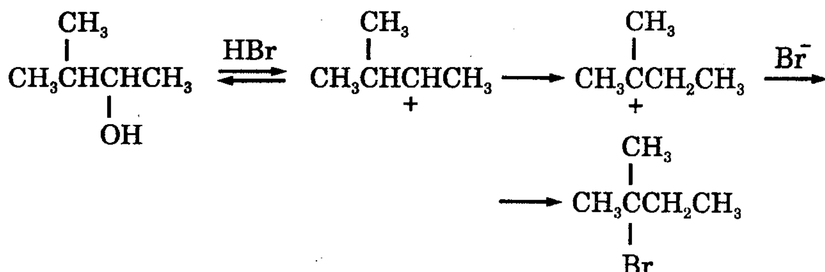
Mặc dù cả alcohol bậc ba và alcohol bậc hai đều tham gia phản ứng thế ái nhân đơn phân tử với HX, phản ứng của alcohol bậc ba có tốc độ lớn hơn alcohol bậc hai. Nguyên nhân của điều này là do carbocation bậc ba bền hơn và dễ hình thành hơn so với carbocation bậc hai. Trong thực tế, phản ứng giữa alcohol bậc ba và HX xảy ra dễ dàng ở nhiệt độ thường. Trong khi đó, phản ứng của alcohol bậc hai xảy ra chậm ở nhiệt độ thường, và cần phải đun nóng hỗn hợp để tăng tốc độ phản ứng.



Các hợp chất alcohol bậc một khi tham gia phản ứng thế với HX chủ yếu xảy ra theo cơ chế thế ái nhân lưỡng phân tử, do carbocation bậc một thường khó hình thành và kém bền hơn trường hợp carbocation bậc hai và bậc ba. Chính vì vậy, phản ứng thế ái nhân của alcohol bậc một xảy ra chậm hơn so với alcohol bậc ba và alcohol bậc hai tương ứng. Trong trường hợp này, cũng chỉ thu được sản phẩm chính là dẫn xuất halogen mà không có sản phẩm tách loại là alkene. Nguyên nhân của điều này là do các anion Cl^-, Br^-, I^- là những base yếu, không có khả năng tách proton. Để hạn chế tối đa hiện tượng chuyển vị vẫn có khả năng xảy ra cho trường hợp alcohol bậc một, thường sử dụng những tác nhân PBr_3, PI_3, $SOCl_2$ như được trình bày ở phần tiếp theo.



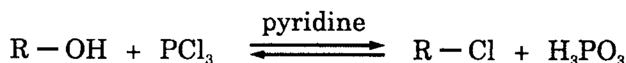
Do phản ứng của alcohol bậc ba và alcohol bậc hai với HX xảy ra theo cơ chế thế ái nhân đơn phân tử, đi qua giai đoạn hình thành carbocation trung gian, cần lưu ý khả năng carbocation chuyển vị khung carbon thành carbocation bền hơn. Ví dụ phản ứng giữa 3-methyl-2-butanol với HBr cho sản phẩm chính là 2-bromo-2-methylbutane, do carbocation trung gian bậc hai tham gia phản ứng chuyển vị thành carbocation bậc ba bền hơn.



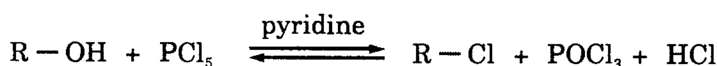
Do sự khác biệt về tốc độ phản ứng giữa alcohol bậc một, bậc hai, bậc ba với HX, người ta sử dụng hỗn hợp HCl đậm dặc và $ZnCl_2$ để phân biệt bậc của alcohol (thuốc thử Lucas). Thông thường, alcohol được cho vào thuốc thử Lucas. Các alcohol có trọng lượng phân tử thấp có khả năng hoà tan trong thuốc thử Lucas, trong khi sản phẩm phản ứng thế là dẫn xuất chloride (clorua) không tan. Do đó, hỗn hợp sẽ bị đục khi dẫn xuất halogen được hình thành. Thông thường, khi tiến hành ở nhiệt độ thường, alcohol bậc ba sẽ làm đục thuốc thử Lucas ngay lập tức, alcohol bậc hai sẽ làm đục thuốc thử sau khoảng năm phút, trong khi alcohol bậc một không làm đục thuốc thử. Do phương pháp này chủ yếu dựa trên độ tan trong thuốc thử Lucas, phương pháp chỉ cho kết quả tin cậy đối với alcohol có ít hơn sáu nguyên tử carbon.

2- Phản ứng với PX_3, PX_5, SOX_2

Để nâng cao hiệu suất phản ứng cũng như để tránh khả năng xảy ra sự chuyển vị khung carbon, người ta sử dụng các tác nhân như PBr_3, PCl_5, $SOCl_2$. Các phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi là pyridine. Pyridine còn đóng vai trò là một base, trung hoà HCl, HBr sinh ra, tránh xảy ra phản ứng chuyển vị. Ngoài ra, pyridine là một tác nhân ái nhân yếu, không tham gia phản ứng thế ái nhân hình thành các sản phẩm phụ.



$$R-OH + PCl_3 \xrightleftharpoons{\text{pyridine}} R-Cl + H_3PO_3$$



$$R-OH + PCl_5 \xrightleftharpoons{\text{pyridine}} R-Cl + POCl_3 + HCl$$

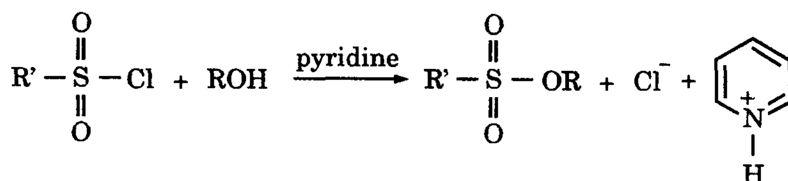


$$R-OH + SOCl_2 \xrightleftharpoons{\text{pyridine}} R-Cl + SO_2 + HCl$$

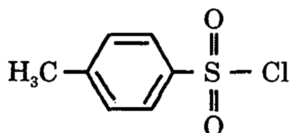
Trong thực tế thường sử dụng PBr_3, PI_3 và $SOCl_2$. Các hợp chất PBr_3 hay PI_3 được điều chế trực tiếp trong hỗn hợp phản ứng bằng cách cho Br_2 hay I_2 tác dụng với P đỏ. PCl_3 ít được sử dụng cho phản ứng điều chế dẫn xuất halogen từ alcohol, do PCl_3 chỉ phản ứng tốt với alcohol bậc ba, với alcohol bậc hai chủ yếu cho phản ứng tách loại hình thành alkene, với alcohol bậc một chỉ cho ester $P(OR)_3$.

10.5.6 Phản ứng chuyển hóa thành sulfonate ester

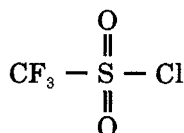
Sulfonate ester là ester giữa sulfonic acid và alcohol, có công thức tổng quát là RSO_2OR'. Tuy nhiên trong thực tế, sulfonate ester được điều chế từ phản ứng giữa alcohol và các dẫn xuất sulfonyl chloride (clorua).



Có nhiều dẫn xuất sulfonyl chloride được sử dụng, trong đó thường được sử dụng nhiều nhất là *para*-toluenesulfonyl chloride (*p*-TosCl). Một dẫn xuất sulfonyl chloride khác được sử dụng là trifluoromethanesulfonyl chloride.

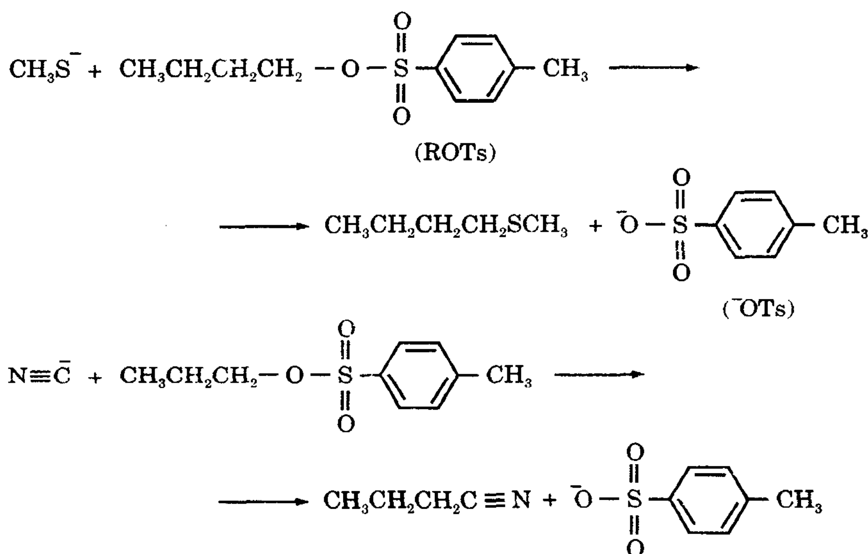


para-toluenesulfonyl chloride

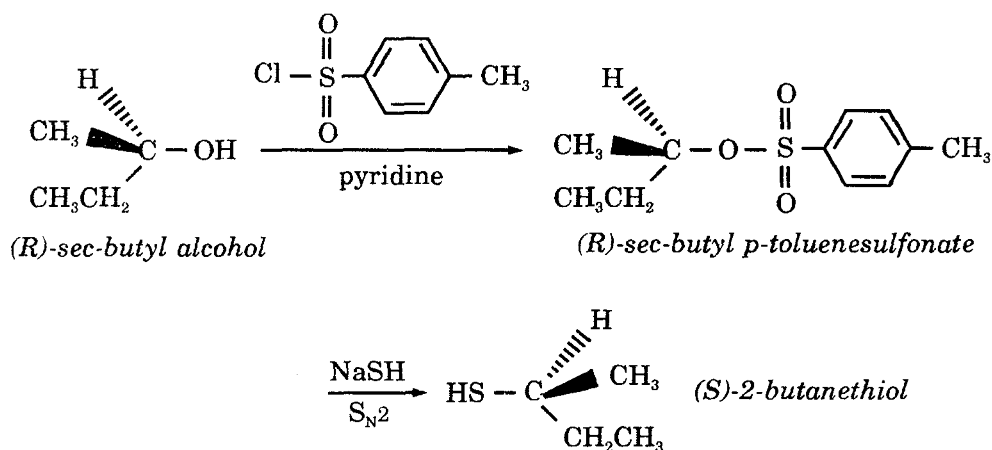


trifluoromethanesulfonyl chloride

Do sulfonic acid (RSO_2OH) là một acid mạnh, base liên hợp với nó (RSO_2O^-) có tính base yếu. Vì vậy, nhóm sulfonate (RSO_2O^-) là một nhóm chức rất dễ bị thay thế bởi các nhóm chức khác. Ví dụ khả năng bị thay thế của nhóm *para*-toluenesulfonate lớn hơn nhóm Cl^- khoảng 100 lần. Phản ứng chuyển hóa alcohol thành sulfonate ester do đó thường được sử dụng để hoạt hóa nhóm –OH của alcohol. Sulfonate ester sinh ra có khả năng tham gia phản ứng dễ dàng với nhiều tác nhân ái nhân khác nhau, do đó là hợp chất trung gian để tổng hợp nhiều chất hữu cơ khác nhau.



Phản ứng hình thành sulfonate ester được sử dụng khi cần điều chế một chất từ alcohol có cấu hình ngược với cấu hình của alcohol. Nếu sử dụng phương pháp đi qua giai đoạn hình thành dẫn xuất halogen RX thì sản phẩm cuối cùng sẽ có cấu hình giống với cấu hình của alcohol ban đầu, do phải trải qua hai lần phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử (S_N2). Cần lưu ý phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử xảy ra kèm theo sự nghịch đảo cấu hình. Nếu sử dụng phương pháp đi qua giai đoạn hình thành sulfonate ester thì sản phẩm cuối cùng chỉ thay đổi cấu hình một lần so với alcohol ban đầu. Nguyên nhân của điều này là do liên kết C–O của alcohol không bị bẻ gãy trong phản ứng hình thành sulfonate ester, do đó cấu hình của sulfonate ester giống với cấu hình của alcohol ban đầu. Như vậy, phản ứng chỉ trải qua một lần thay đổi cấu hình so với alcohol ban đầu.



Một ví dụ khác, từ nguyên liệu là (*R*)-2-octanol, có thể điều chế được hai đồng phân ethyl (*R*)-1-methylheptyl ether và ethyl (*S*)-1-methylheptyl ether theo hai phương pháp khác nhau. Trong đó, phản ứng với PBr_3 sẽ xảy ra theo cơ chế S_N2 kèm theo sự nghịch đảo cấu hình, thu được đồng phân (*S*)-2-bromooctane. Một phản ứng S_N2 tiếp theo đưa đến sự nghịch đảo cấu hình lần thứ hai, sẽ thu được sản phẩm là đồng phân ethyl (*R*)-1-methylheptyl ether. Trong khi đó, thực hiện phản ứng với *p*-toluenesulfonyl chloride sẽ giữ nguyên cấu hình ban đầu. Sản phẩm tosylate trung gian tham gia phản ứng S_N2 sẽ có sự nghịch đảo cấu hình, thu được đồng phân ethyl (*S*)-1-methylheptyl ether.

$CH_3CH_2O^- Na^+$ / S_N2 →

CH_3CH_2O H — C — $CH_3(CH_2)_5$, CH_3

Ethyl (R)-1-methylheptyl ether

PBr_3 / Ether →

Br H — C — $CH_3(CH_2)_5$, CH_3

(S)-2-Bromooctane

HO H — C — $CH_3(CH_2)_5$, CH_3

(R)-2-Octanol

p-TosCl / Pyridine →

TosO H — C — $CH_3(CH_2)_5$, CH_3

(R)-1-Methylheptyl tosylate

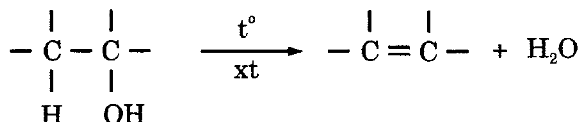
$CH_3CH_2O^- Na^+$ / S_N2 →

H OCH_2CH_3 — C — $CH_3(CH_2)_5$, CH_3

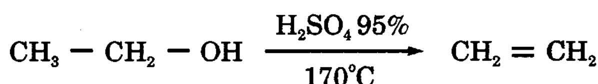
Ethyl (S)-1-methylheptyl ether

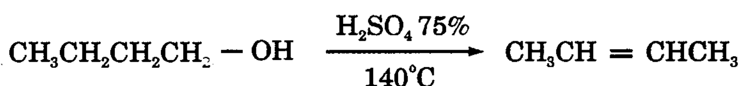
10.5.7 Phản ứng tách nước tạo alkene

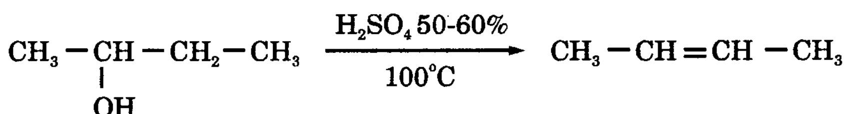
Khi đun nóng alcohol với các acid vô cơ như H_2SO_4 hay H_3PO_4 ở nhiệt độ khoảng dưới 200°C, hoặc cho hơi alcohol đi qua các acid Lewis rắn như Al_2O_3 hay các xúc tác acid rắn trên cơ sở zeolite ở nhiệt độ cao hơn, khoảng 350÷400°C, alcohol sẽ thực hiện phản ứng tách nước để sinh ra alkene tương ứng.

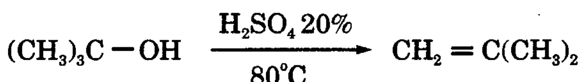


Tương tự như các phản ứng tách loại khác, tốc độ phản ứng tách nước của các hợp chất alcohol giảm theo trật tự: alcohol bậc ba > alcohol bậc hai > alcohol bậc một. Ví dụ phản ứng tách nước n-butanol cần phải sử dụng H_2SO_4 75% ở nhiệt độ 140°C, phản ứng tách nước *sec*-butanol chỉ cần sử dụng H_2SO_4 50-60% ở nhiệt độ 100°C, và phản ứng tách nước của *tert*-butanol có thể xảy ra ở 80°C và chỉ cần sử dụng H_2SO_4 20%.









Cần lưu ý là phản ứng tách nước từ alcohol với sự có mặt của xúc tác acid đi qua giai đoạn trung gian tạo carbocation. Carbocation này được sinh ra từ phản ứng tách loại đơn phân tử các alcohol bậc hai và bậc ba như đã trình bày ở những phần trước. Vì vậy, phản ứng thường xảy ra sự chuyển vị của các carbocation để trở về dạng bền hơn. Kết quả là sẽ thu được một hỗn hợp sản phẩm, trong đó sản phẩm chính là sản phẩm chuyển vị. Trong trường hợp alcohol bậc một, trước hết phản ứng tách loại cũng xảy ra theo cơ chế lưỡng phân tử để hình thành sản phẩm alkene đầu mạch. Tuy nhiên, do phản ứng được thực hiện trong môi trường acid, proton H^+ sẽ tấn công vào sản phẩm alkene đầu mạch này để hình thành một carbocation trung gian mới. Do đó, sản phẩm sau cùng của phản ứng sẽ không phải là alkene đầu mạch. Ví dụ phản ứng tách nước 1-butanol sẽ thu được sản phẩm chính là 2-butene chứ không phải là 1-butene.

$$\underset{\textit{1-butanol}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \underset{t^0}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}} \underset{\textit{1-butene}}{CH_3CH_2CH=CH_2} + H_2O \overset{H^+}{\rightleftharpoons}$$

$$CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3 \rightleftharpoons \underset{\textit{2-butene}}{CH_3CH=CHCH_3} + H^+$$

Trong trường hợp không có sự chuyển vị của carbocation trung gian, sản phẩm chính của phản ứng là alkene có nhiều nhóm alkyl nhất.

$$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2OH \xrightarrow[t^0]{H_2SO_4} CH_3CH=C(CH_3)CH_3$$

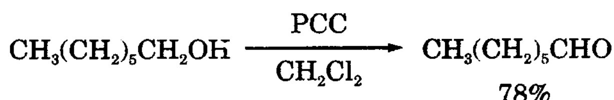
$$CH_3C(CH_3)_2CHOHCH_3 \xrightarrow[t^0]{H_2SO_4} (H_3C)_2C=C(CH_3)_2$$

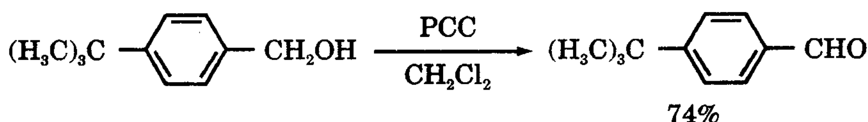
10.5.8 Phản ứng oxy hóa

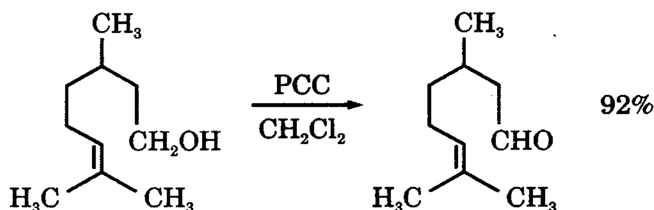
Các hợp chất alcohol bậc một và alcohol bậc hai khi bị oxy hóa sẽ cho hợp chất carbonyl, và ngược lại khi khử các hợp chất carbonyl sẽ thu được các alcohol tương ứng. Trong cả hai trường hợp, aldehyde và ketone thu được có số nguyên tử carbon giống như alcohol tương ứng. Các tác nhân oxy hóa thường được sử dụng trong trường hợp này là $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3, $Na_2Cr_2O_7$... trong môi trường acid như H_2SO_4. Các alcohol bậc một sau khi bị oxy hóa thành aldehyde sẽ dễ dàng bị oxy hóa tiếp tục thành carboxylic acid tương ứng. Trong một số trường hợp, có thể tách được aldehyde ra khỏi hỗn hợp phản ứng với hiệu suất đáng kể. Tuy nhiên, phần lớn không thể tách được aldehyde và sản phẩm chính thu được là carboxylic acid tương ứng.

$$FCH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[H_2SO_4/H_2O]{K_2Cr_2O_7} \underset{74\%}{FCH_2CH_2COOH}$$

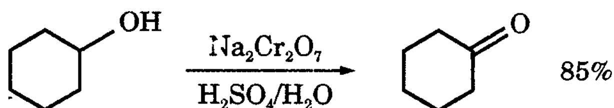
Để thu được aldehyde từ alcohol bậc một với hiệu suất cao trong phòng thí nghiệm, người ta thường sử dụng tác nhân oxy hóa là pyridinium chlorochromate, $C_5H_5NH^+CrO_3Cl^-$ (thường được viết tắt là PCC), hoặc là pyridinium dichromate, $(C_5H_5NH)_2^{2+}Cr_2O_7^{2-}$ (thường được viết tắt là PDC). Dung môi sử dụng cho phản ứng này là dichloromethane khan (DCM). Tác nhân oxy hóa PCC hoặc PDC còn được sử dụng để oxy hóa các alcohol có liên kết đôi C = C trong phân tử không bền với các tác nhân oxy hóa khác.

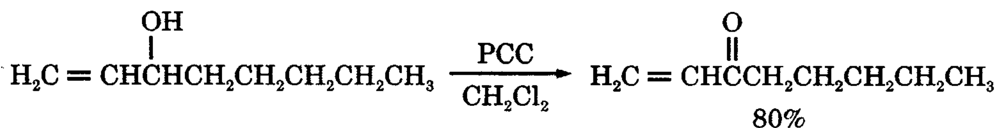




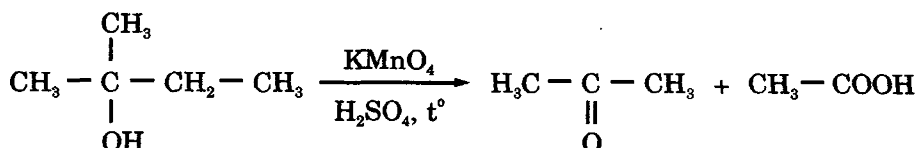


Các alcohol bậc hai khi tham gia phản ứng oxy hóa sẽ hình thành các ketone (ceton) tương ứng. Ketone sinh ra bền với các chất oxy hóa sử dụng trong quá trình này. Tuy nhiên khi tiếp xúc lâu dài với các chất oxy hóa mạnh, ketone cũng bị oxy hóa bẻ gãy mạch carbon, hình thành hỗn hợp carboxylic acid có mạch carbon ngắn hơn alcohol ban đầu. Các tác nhân oxy hóa alcohol bậc hai tương tự như trường hợp oxy hóa alcohol bậc một. Trong trường hợp cần bảo vệ liên kết đôi C= C trong phân tử alcohol, người ta cũng sử dụng tác nhân oxy hóa là PCC hay PDC trong dichloromethane khan.

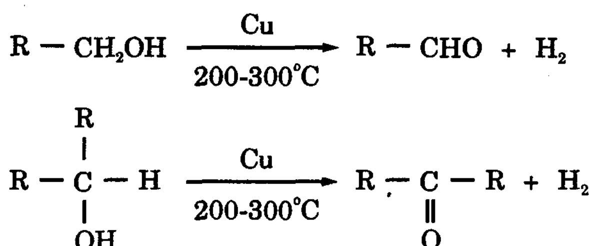




Alcohol bậc ba không tham gia phản ứng oxy hóa trong môi trường base và môi trường trung tính. Khi thực hiện phản ứng oxy hóa trong môi trường acid, alcohol bậc ba tham gia phản ứng tách nước hình thành alkene tương ứng. Alkene sinh ra tham gia phản ứng oxy hóa kèm theo sự cắt mạch, hình thành ketone và carboxylic acid có mạch carbon ngắn hơn alcohol ban đầu.

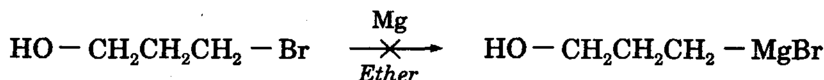


Ngoài các tác nhân oxy hóa nói trên, khi cho hơi alcohol bậc một và alcohol bậc hai đi qua xúc tác đồng kim loại ở nhiệt độ cao, trong điều kiện thiếu oxy không khí, sẽ xảy ra phản ứng dehydro hóa, hình thành các hợp chất aldehyde hoặc ketone tương ứng.

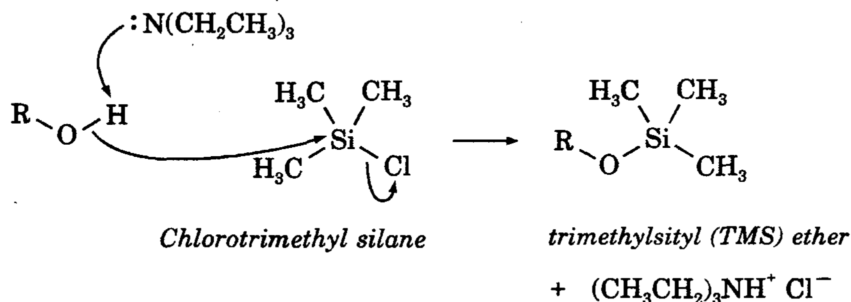


10.5.9. Phản ứng bảo vệ alcohol

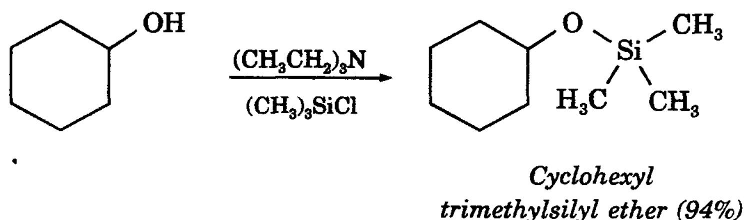
Đối với những hợp chất alcohol có chứa thêm một nhóm thế thứ hai ngoài nhóm –OH, trong một số trường hợp cần thực hiện các chuyển hóa liên quan đến nhóm thế thứ hai này nhưng vẫn giữ nguyên nhóm –OH trong cấu trúc sản phẩm sau cùng. Lúc đó, người ta cần phải bảo vệ nhóm –OH trong suốt quá trình phản ứng (*protection*), và sau đó sẽ thực hiện phản ứng giải phóng nhóm bảo vệ để trở lại nhóm –OH ban đầu (*deprotection*). Ví dụ không thể điều chế hợp chất cơ magnesium từ 3-bromo-1-propanol do nhóm –OH có chứa hydrogen linh động. Do đó không thể thực hiện các chuyển hóa tiếp theo dựa trên phản ứng của tác nhân Grignard.

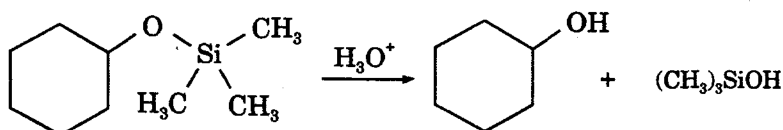


Trong trường hợp này, cần phải khóa nhóm –OH bằng một nhóm thế nào đó với điều kiện nhóm thế này không có khả năng tham gia phản ứng với hợp chất cơ magnesium. Một trong những nhóm bảo vệ thường được sử dụng cho nhóm –OH là dựa trên phản ứng của hợp chất chlorotrialkylsilane Cl-SiR_3 để chuyển hóa alcohol thành trialkylsilyl ether tương ứng là R'-O-SiR_3. Tác nhân bảo vệ thông dụng là chlorotrimethylsilane. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện có mặt một base để giúp cho quá trình hình thành anion alkoxide cũng như để loại bỏ HCl hình thành từ phản ứng.



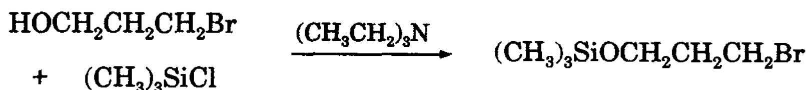
Tương tự như những ether thông thường, hợp chất trimethylsilyl ether (*TMS ether*) thường trơ với nhiều phản ứng hóa học. Do đó, sau khi bảo vệ nhóm –OH bằng TMS ether, có thể thực hiện nhiều chuyển hóa của nhóm chức còn lại. Một ưu điểm của hợp chất TMS ether là có khả năng tham gia phản ứng với dung dịch acid loãng trong dung môi là nước, và cũng có khả năng tham gia phản ứng với anion F-, để giải phóng nhóm TMS và trở lại nhóm –OH ban đầu.



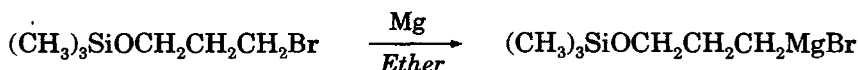


Dựa trên tính chất này, có thể thực hiện các chuyển hóa hóa học mong muốn dựa trên phản ứng của tác nhân Grignard từ 3-bromo-1-propanol. Ví dụ có thể điều chế 1,4-pentanediol từ 3-bromo-1-propanol dựa trên các bước như sau:

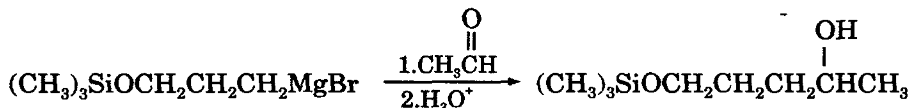
- Bảo vệ nhóm –OH:



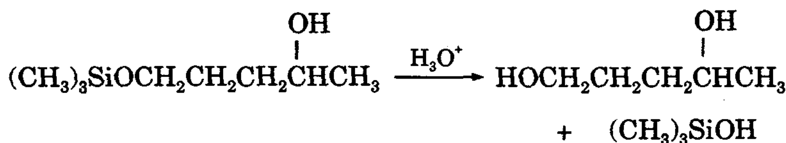
- Điều chế tác nhân Grignard:



- Thực hiện phản ứng của tác nhân Grignard với aldehyde:



- Giải phóng nhóm bảo vệ:



10.6 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA ALCOHOL

Alcohol được biết đến sớm nhất và được sử dụng rộng rãi nhất cả trong công nghiệp và trong đời sống hằng ngày chính là ethanol, C_2H_5OH. Trong công nghiệp, ethanol được sử dụng làm dung môi cho nhiều quá trình như sản xuất sơn mài, verni, hay một số sản phẩm mỹ phẩm. Ethanol là một trong những dung môi thường sử dụng cho nhiều quá trình kết tinh và kết tinh lại để tinh chế các chất rắn. Ngoài ra, ethanol còn là một hợp chất trung gian được sử dụng để tổng hợp ra nhiều hóa chất quan trọng khá, ví dụ từ ethanol có thể điều chế được ethyl acetate hoặc nhiều ester khác có giá trị sử dụng cao; từ ethanol có thể điều chế được ethylamine và dẫn xuất, là

nguyên liệu cho nhiều quá trình sản xuất dược phẩm, sản xuất hóa chất cho nông nghiệp. Trong công nghiệp thực phẩm, ethanol là một thành phần quan trọng trong nhiều sản phẩm thực phẩm và đồ uống. Ethanol dùng trong thực phẩm được sản xuất theo phương pháp lên men đường. Ngoại trừ alcohol dùng để uống, ethanol trong công nghiệp thường là hỗn hợp 95% ethanol và 5% nước, và chỉ được làm khan thành ethanol tuyệt đối (100%) khi cần thiết.

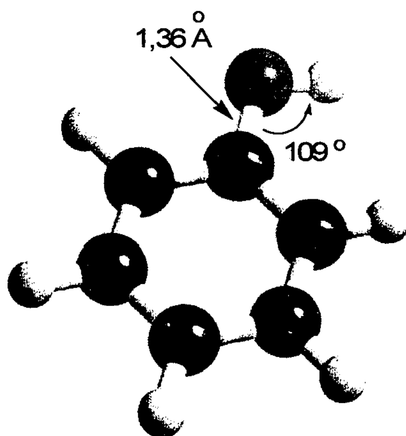
Một alcohol mạch ngắn khác được biết đến từ xa xưa là methanol, CH_3OH. Từ cổ xưa, methanol được điều chế bằng phương pháp chưng khan gỗ. Ngày nay trong công nghiệp, methanol được sản xuất từ khí than tổng hợp ($CO + H_2$) hoặc từ methane. Khác hoàn toàn với ethanol, methanol là chất rất độc, khi vào cơ thể sẽ gây mù mắt, thậm chí gây tử vong. Trong công nghiệp, tương tự như ethanol, methanol là một dung môi quan trọng sử dụng cho nhiều quá trình khác nhau. Từ methanol, có thể điều chế được nhiều hóa chất quan trọng như formaldehyde, *tert*-butyl methyl ether (TBME)... TBME là chất chống kích nổ, ngày nay được sử dụng thay cho tetraethyl chì do dẫn xuất này gây ô nhiễm nghiêm trọng lên đời sống. Tuy nhiên, gần đây người ta phát hiện ra rằng TBME có khả năng gây ra một số bệnh nguy hiểm khi thử trên động vật, do đó nhiều vùng ở Mỹ đã hạn chế hoặc cấm sử dụng TBME trong nhiên liệu.

Các alcohol mạch dài hơn cũng đóng vai trò quan trọng trong công nghiệp và trong đời sống hằng ngày. Alcohol là dung môi quan trọng cho nhiều quá trình khác nhau. Từ alcohol có thể điều chế được nhiều hóa chất quan trọng như aldehyde, amine, carboxylic acid, ester... Alcohol còn là tác nhân alkyl hóa để sản xuất các dẫn xuất alkylbenzene, từ đó sản xuất ra nhiều hóa chất quan trọng khác. Các alcohol mạch dài còn là nguyên liệu để sản xuất ra các chất hoạt động bề mặt, là một thành phần quan trọng trong nhiều sản phẩm tẩy rửa và chăm sóc cá nhân. Ngoài ra các chất hoạt động bề mặt còn được sử dụng rộng rãi trong nhiều ngành công nghiệp khác nhau, như khai thác và chế biến dầu mỏ, công nghiệp sản xuất giấy, công nghiệp dệt nhuộm, công nghiệp thực phẩm... Bên cạnh đó, một số alcohol có nguồn gốc tự nhiên như terpineol, geraniol, citronellol, linalol... được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp sản xuất nước hoa, mỹ phẩm cũng như công nghiệp thực phẩm, công nghiệp dược phẩm.

B. CÁC HỢP CHẤT PHENOL

10.7 CẤU TẠO CHUNG

Phenol là các hợp chất thơm, trong phân tử có chứa một hay nhiều nhóm hydroxyl (–OH) liên kết trực tiếp với nhân thơm. Phenol trước tiên là tên riêng của hợp chất C_6H_5OH, tuy nhiên sau đó được sử dụng để gọi chung họ các chất thơm có nhóm hydroxyl liên kết trực tiếp với nhiều nhân thơm khác nhau, có hoặc không có mang nhóm thế. Điểm khác biệt cơ bản giữa các hợp chất alcohol và phenol là trong phân tử alcohol, nhóm hydroxyl liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon no lai hóa sp^3; trong khi đó nhóm hydroxyl của phenol liên kết trực tiếp với nguyên tử carbon của nhân thơm lai hóa sp^2. Orbotal p chứa đôi điện tử tự do trên nguyên tử oxygen của phenol tham gia xen phủ với các orbital p của hệ liên hợp trong nhân thơm. Đó là nguyên nhân làm cho tính chất hóa học của alcohol và phenol khác nhau rất nhiều. Góc liên kết C–O–H của phenol bằng 109°, gần bằng góc tứ diện và không khác nhiều so với góc liên kết C–O–H của methanol (108,5°). Tuy nhiên do hiệu ứng liên hợp của nhóm –OH so với nhân thơm, độ dài liên kết C–O của phenol bằng 1,36Å, ngắn hơn so với độ dài liên kết C–O của methanol (1,42Å) (H.10.2).

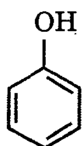


Hình 10.2 *Góc liên kết và độ dài liên kết của phenol*

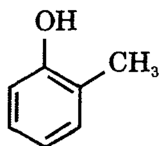
10.8 DANH PHÁP

10.8.1 Tên thông thường

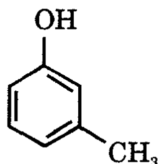
Phần lớn các hợp chất phenol thông dụng đều có tên thông thường, các tên thông thường của phenol hầu hết được IUPAC chấp nhận sử dụng.



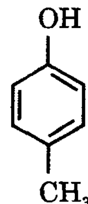
phenol



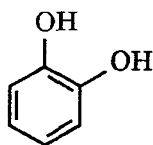
o-cresol



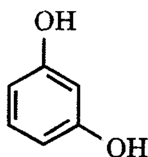
m-cresol



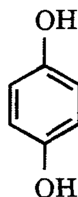
p-cresol



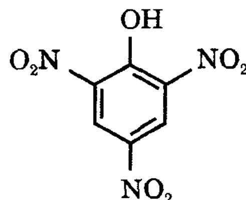
catechol



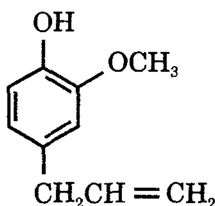
resorcinol



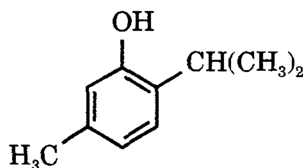
hydroquinone



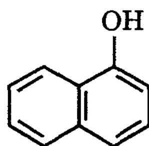
picric acid



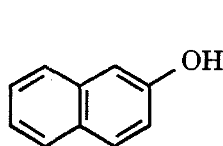
eugenol



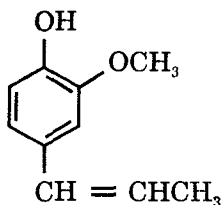
thymol



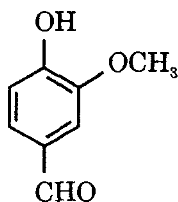
α-naphthol



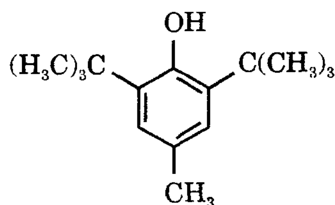
β-naphthol



isoeugenol



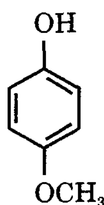
vanillin



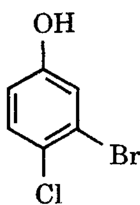
BHT(ditert-butylhydroxytoluene)

10.8.2 Tên IUPAC

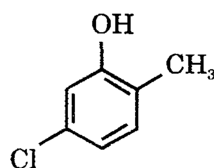
Theo cách gọi tên IUPAC, trong trường hợp chỉ có một nhân thơm, tên hệ thống sẽ được gọi như là dẫn xuất của phenol. Trong một số trường hợp, các hợp chất phenol được gọi tên dựa trên cách gọi tên các dẫn xuất của benzene. Trong nhiều trường hợp, tên thông thường của các hợp chất phenol vẫn được IUPAC sử dụng, nên tên hệ thống ít thông dụng hơn.



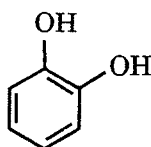
4-methoxyphenol



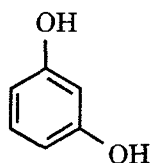
3-bromo-4-chlorophenol



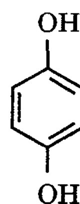
5-chloro-2-methylphenol



1,2-benzenediol

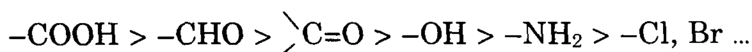


1,3-benzenediol

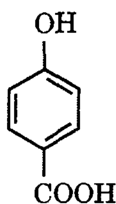


1,4-benzenediol

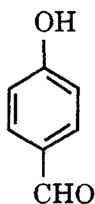
Trong trường hợp trên nhân thơm có chứa các nhóm thế ưu tiên hơn nhóm –OH, hợp chất phenol được gọi tên là dẫn xuất của hợp chất có nhóm chức ưu tiên đó. Trong trường hợp này nhóm –OH được xem là nhóm thế có tên là hydroxy. Mức độ ưu tiên thứ tự các nhóm thế khác nhau trong hệ danh pháp IUPAC được sắp xếp theo trật tự:



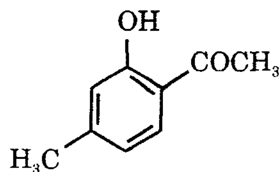
$-COOH > -CHO > \rangle C{=}O > -OH > -NH_2 > -Cl, Br \ldots$



4-hydroxybenzoic acid



4-hydroxybenzaldehyde

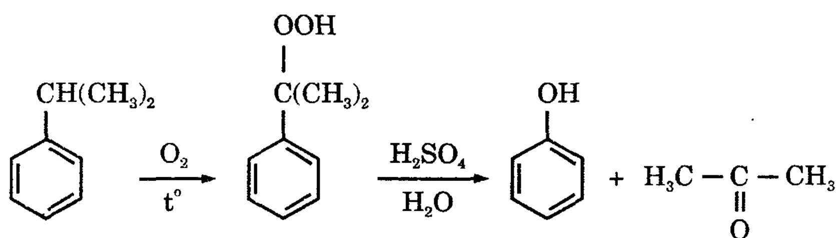


2-hydroxy-4-methylacetophenone

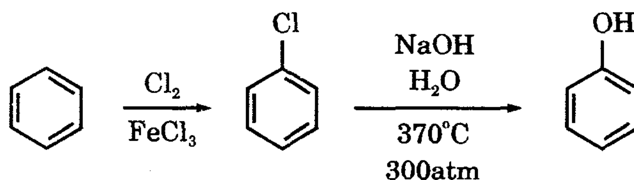
10.9 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

10.9.1 Điều chế phenol trong công nghiệp

Oxy hóa cumene: cumene là tên thường gọi của isopropylbenzene, được điều chế từ phản ứng alkyl hóa benzene bằng propylene với sự có mặt của xúc tác acid. Trong điều kiện có không khí ở nhiệt độ cao, cumene bị oxy hóa thành cumene hydroperoxide (1-methyl-1-phenylethyl hydroperoxide). Thủy phân cumene peroxide trong môi trường acid, thường là dung dịch H_2SO_4 loãng, sẽ thu được phenol và một sản phẩm khác có giá trị kinh tế là acetone. Đây là một trong những phương pháp thường được sử dụng để điều chế phenol trong ngành công nghiệp chế biến các sản phẩm từ dầu mỏ.

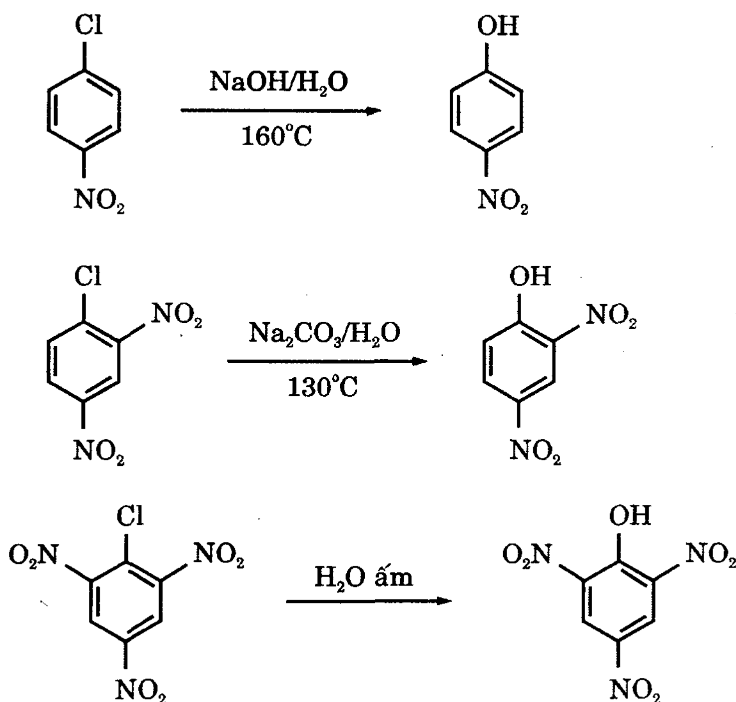


Thủy phân chlorobenzene: trong công nghiệp, có thể điều chế phenol từ benzene qua hai giai đoạn: chlor hóa benzene thành chlorobenezene, sau đó thủy phân chlorobenzene bằng dung dịch NaOH đậm đặc ở nhiệt độ cao và áp suất cao. Phản ứng thủy phân chlorobenzene thành phenol xảy ra theo cơ chế thế ái nhân vào nhân thơm.

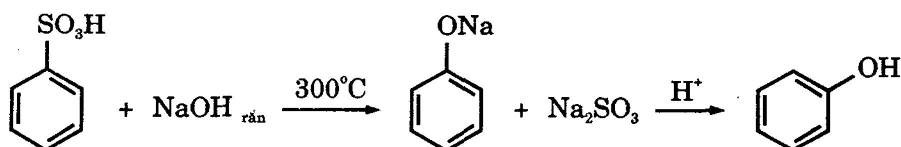


Trong trường hợp nhân thơm có những nhóm thế hút điện tử mạnh như $-NO_2$, $-NO$, $-CN$, $-SO_3H$, $-COOH$... ở vị trí *ortho-* hay *para-* so với nhóm bị thế, phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm sẽ xảy ra dễ dàng hơn nhiều. Ví dụ chlorobenzene chỉ phản ứng với dung dịch NaOH ở 300°C và áp suất cao. Tuy nhiên *o-* hay *p-*chloronitrobenzene tham gia phản ứng thế ái nhân với dung dịch

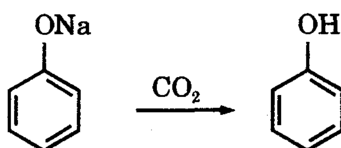
NaOH ở 160°C. Cần lưu ý rằng nhóm $-NO_2$ ở vị trí *meta-* không có ảnh hưởng rõ rệt lên tốc độ phản ứng thế ái nhân với dung dịch NaOH. Dẫn xuất 2 lần thế 2,4-dinitrochlorobenzene có thể thủy phân thành 2,4-dinitrophenol ở 130°C chỉ với dung dịch Na_2CO_3. Tương tự như vậy, dẫn xuất 3 lần thế 2,4,6-trinitrochlorobenzene dễ dàng bị thủy phân trong nước ấm.



Phương pháp kiềm chảy: Đây là phương pháp cổ điển nhất để điều chế phenol từ benzene. Thực hiện phản ứng sulfo hóa benzene bằng các tác nhân như H_2SO_4 đậm đặc hoặc oleum (H_2SO_4 dư SO_3), thu được sản phẩm sulfonic acid. Nếu đun nóng chảy sulfonic acid với NaOH, KOH hoặc $Ca(OH)_2$ rắn thì nhóm $-SO_3H$ sẽ bị thay bằng nhóm –ONa, và sau đó thủy phân muối phenolate trong môi trường acid thì sẽ thu được phenol. Phương pháp này chỉ được dùng để điều chế C_6H_5OH hoặc các dẫn xuất alkylphenol, do các nhóm chức khác thường không bền trong điều kiện phản ứng.

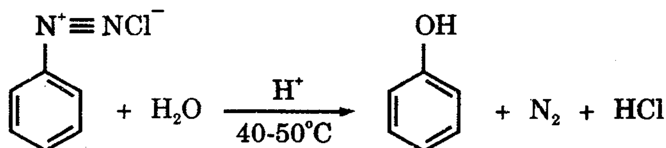


Chưng cất nhựa than đá: có thể thu được phenol từ nhựa than đá bằng phương pháp chưng cất phân đoạn, thường sử dụng phân đoạn có nhiệt độ sôi khoảng 170-230, 240°C. Phenol được tách ra khỏi hỗn hợp các hợp chất hydrocarbon bằng cách xử lý với dung dịch NaOH, chuyển phenol thành dạng muối phenolate (C_6H_5ONa) tan trong pha nước. Sau đó sục khí CO_2 vào để hoàn nguyên phenol từ phenolate.



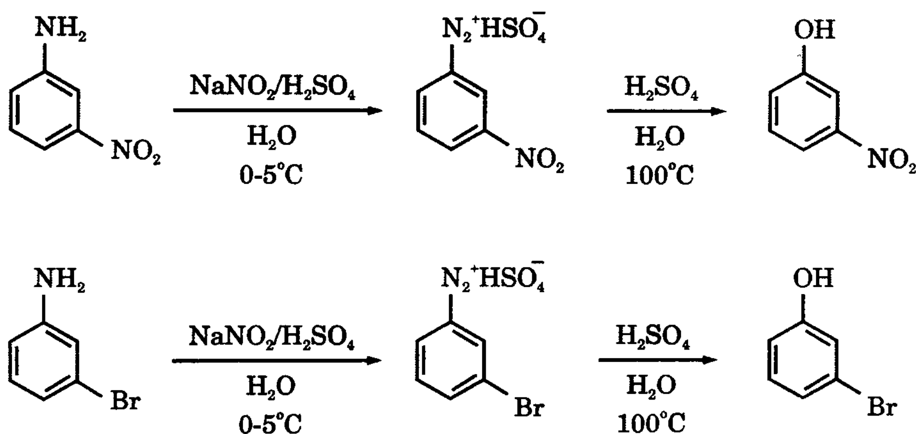
10.9.2 Điều chế phenol trong phòng thí nghiệm

Trong phòng thí nghiệm, phenol thường được điều chế bằng phương pháp đi qua giai đoạn tạo muối diazonium từ amine thơm. Muối diazonium của amine thơm bị thủy phân hình thành phenol kèm theo sự giải phóng N_2 tự do. Phản ứng xảy ra chậm ở nhiệt độ thấp và tốc độ phản ứng tăng nhanh khi đun nóng. Đây là một trong những phương pháp điều chế phenol trong phòng thí nghiệm rất hữu hiệu. Phương pháp tiến hành thí nghiệm đơn giản, chỉ cần đun nhẹ dung dịch muối diazonium với sự có mặt của acid, phenol sẽ được hình thành trực tiếp.



Phenol hình thành có khả năng tham gia phản ứng ghép đôi với muối diazonium chưa bị thủy phân (phản ứng ghép đôi được trình bày ở phần sau). Dung dịch càng acid thì phản ứng ghép đôi càng khó xảy ra. Vì vậy khi điều chế phenol theo phương pháp này, dung dịch diazonium

sẽ được thêm chậm vào một lượng lớn H_2SO_4 loãng và sôi. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân đơn phân tử, trong đó giai đoạn chậm là sự hình thành phenyl cation $C_6H_5^+$ kèm theo sự giải phóng N_2. Do phenyl cation $C_6H_5^+$ có khả năng tham gia phản ứng với ion Cl^- hình thành C_6H_5Cl, trong giai đoạn điều chế muối diazonium, cần phải sử dụng H_2SO_4 thay cho HCl. Anion HSO_4^- sinh ra từ H_2SO_4 có tính ái nhân yếu hơn H_2O nên không cạnh tranh được với phản ứng thủy phân.



10.10 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Các hợp chất phenol đơn giản là chất lỏng hoặc chất rắn có nhiệt độ nóng chảy thấp. Các tính chất vật lý của phenol chịu ảnh hưởng nhiều của nhóm hydroxyl (–OH). Nhóm –OH có khả năng hình thành liên kết hydrogen giữa các phân tử phenol với nhau, và hình thành liên kết hydrogen với nước. Vì vậy phenol có nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ sôi cao hơn các dẫn xuất aryl halide (halogenua) hoặc alcohol có trọng lượng phân tử tương đương. Mặc dù có khả năng hình thành liên kết hydrogen với nước, đa số các phenol ít tan trong nước. C_6H_5OH ở nhiệt độ thường có khả năng tan khoảng 20°C trong 100*g* nước, tuy nhiên khi đun nóng đến 70°C thì phenol có khả năng tan vô hạn trong nước. Bảng 10.3 dưới đây so sánh các thông số vật lý của phenol với các hợp chất khác có trọng lượng phân tử tương đương. Bảng 10.4 giới thiệu các thông số vật lý của một số phenol thường gặp.

Bảng 10.3 *So sánh các thông số vật lý của phenol với các hợp chất khác*

Thông số	**Hợp chất**			
	C_6H_5OH	C_6H_5F	$C_6H_5CH_3$	*Cyclo*-$C_6H_{11}OH$
Nhiệt độ nóng chảy (°C)	43	-41	-95	25,5
Nhiệt độ sôi (°C)	181	85	111	161
Độ tan / 100 g nước (25°C)	9,3	0,2	0,05	3,6

Bảng 10.4 *Các thông số vật lý của một số hợp chất phenol*

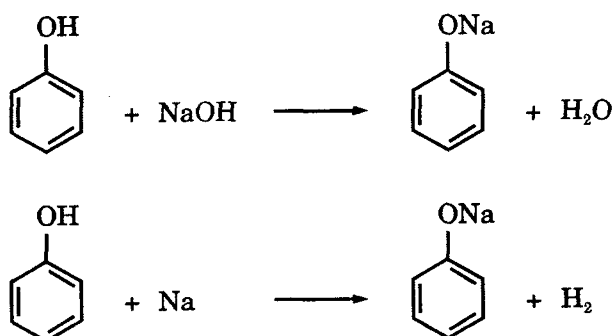
Tên	**Công thức**	**Nhiệt độ nóng chảy** (°C)	**Nhiệt độ sôi** (°C)	**Độ tan g/100g nước** (25 °C)
Phenol	C_6H_5OH	41	182	9,3
o-Cresol	*o*-$CH_3C_6H_4OH$	31	191	2,5
m-Cresol	*m*-$CH_3C_6H_4OH$	11	201	2,6
p-Cresol	*p*-$CH_3C_6H_4OH$	35	202	2,3
o-Fluorophenol	*o*-FC_6H_4OH	16	152	---
m-Fluorophenol	*m*-FC_6H_4OH	14	178	---
p-Fluorophenol	*p*-FC_6H_4OH	48	185	---
o-Chlorophenol	*o*-ClC_6H_4OH	9	173	2,8
m-Chlorophenol	*m*-ClC_6H_4OH	33	214	2,6
p-Chlorophenol	*p*-ClC_6H_4OH	43	220	2,7
o-Bromophenol	*o*-BrC_6H_4OH	5	194	---
m-Bromophenol	*m*-BrC_6H_4OH	33	236	---
p-Bromophenol	*p*-BrC_6H_4OH	64	236	1,4
o-Iodophenol	*o*-IC_6H_4OH	43	---	---
m-Iodophenol	*m*-IC_6H_4OH	40	---	---
p-Iodophenol	*p*-IC_6H_4OH	94	---	---
o-Aminophenol	*o*-$NH_2C_6H_4OH$	174	---	1,7°
m-Aminophenol	*m*-$NH_2C_6H_4OH$	123	---	1,6
p-Aminophenol	*p*-$NH_2C_6H_4OH$	186	---	1,1°

Tên	Công thức	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Độ tan g/100g nước (25 °C)
o-Nitrophenol	*o*-$NO_2C_6H_4OH$	45	217	0,2
m- Nitrophenol	*m*-$NO_2C_6H_4OH$	96	---	1,4
p- Nitrophenol	*p*-$NO_2C_6H_4OH$	114	---	1,7
2,4-Dinitrophenol	2,4-$(NO_2)_2C_6H_3OH$	113	---	0,6
2,4,6-Trinitrophenol	2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2OH$	122	---	1,4

10.11 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

10.11.1 Tính acid

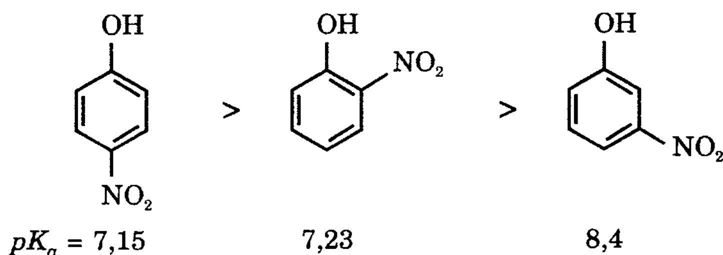
Do hiệu ứng +C giữa nhóm –OH và nhân thơm, liên kết O–H của phenol trở nên phân cực hơn so với liên kết O–H của alcohol. Anion phenolate $C_6H_5O^-$ bền do điện tích âm được giải tỏa vào nhân thơm nhờ hiệu ứng liên hợp. Do đó, phenol có tính acid mạnh hơn so với các hợp chất alcohol và nước. Tuy nhiên tính acid của phenol yếu hơn so với carboxylic acid. Chính vì vậy khác với alcohol, phenol có khả năng phản ứng được với cả NaOH, ngoài phản ứng với Na kim loại, hình thành muối phenolate $C_6H_5O^-$. Tuy nhiên, phenol không có khả năng phản ứng với base yếu như $NaHCO_3$.



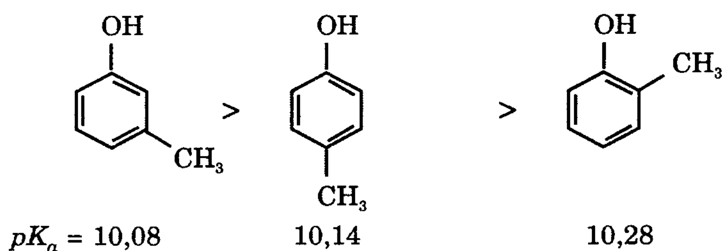
Các nhóm thế khác nhau có mặt trong nhân thơm sẽ làm thay đổi tính acid của phenol một cách rõ rệt. Các nhóm thế hút điện tử trên nhân thơm sẽ làm tăng độ phân cực của liên kết O–H cũng như giải tỏa điện tích âm của anion phenolate $C_6H_5O^-$, do đó sẽ làm tăng tính acid của phenol. Ngược lại, các nhóm thế đẩy điện tử có trên nhân thơm sẽ

làm giảm độ phân cực của liên kết O–H cũng như làm cho anion phenolate $C_6H_5O^-$ càng kém ổn định, do đó sẽ làm giảm tính acid. Các nhóm thế hút điện tử có khả năng tạo liên kết hydrogen nội phân tử với nhóm –OH (ví dụ nhóm $-NO_2$) khi ở vị trí *ortho–* sẽ làm giảm tính acid so với trường hợp ở vị trí *para–*. Các nhóm thế có hiệu ứng liên hợp hay siêu liên hợp, khi ở vị trí *meta–* sẽ có ảnh hưởng đến tính acid kém hơn so với trường hợp ở vị trí *ortho–* và *para–*, do hệ liên hợp trong trường hợp này bị gián đoạn.

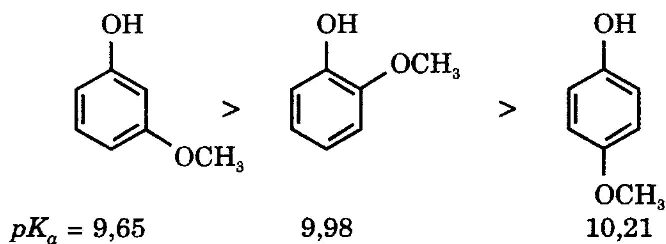
Ví dụ tính acid của một số dẫn xuất của phenol được sắp xếp theo trật tự như sau:



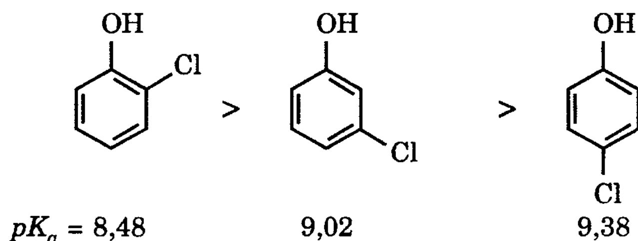
pK_a = 7,15 7,23 8,4



pK_a = 10,08 10,14 10,28



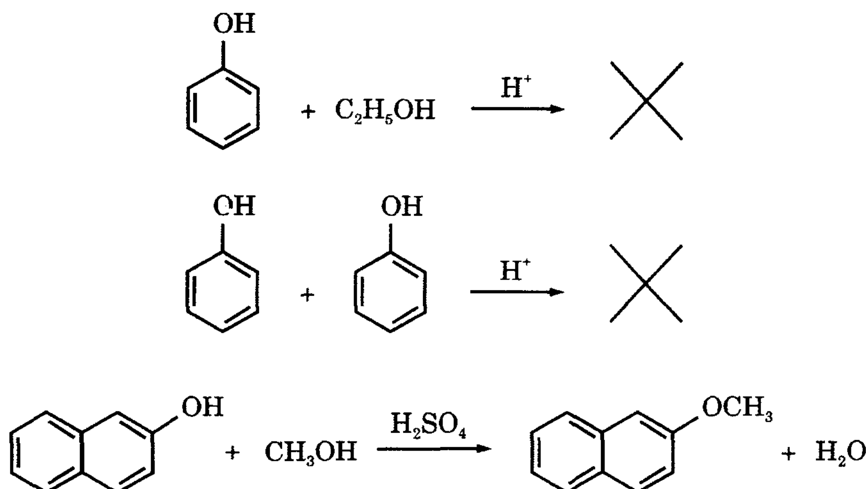
pK_a = 9,65 9,98 10,21



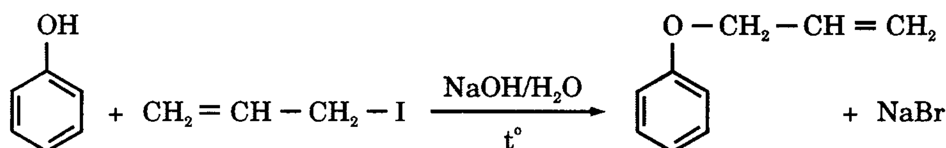
pK_a = 8,48 9,02 9,38

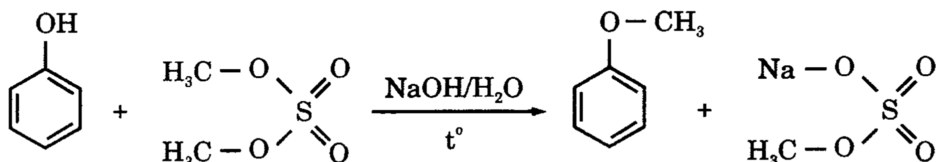
10.11.2 Phản ứng tạo ether

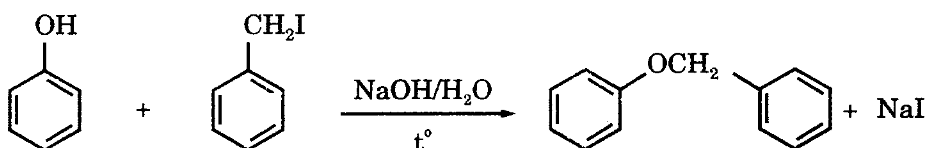
Khác với trường hợp alcohol, liên kết C–O trong phenol rất bền do hiệu ứng +C của nhóm –OH so với nhân thơm. Do đó các hợp chất phenol không thể tham gia phản ứng tách nước hình thành diphenyl ether và dẫn xuất từ hai phân tử phenol. Mặt khác, tính base của phenol yếu hơn alcohol do đôi điện tử tự do trên nguyên tử oxygen đã tham gia liên hợp với nhân thơm. Do đó phenol cũng không có khả năng tham gia phản ứng với oxonium cation của alcohol được proton hóa trong môi trường acid. Riêng phản ứng ether hóa giữa naphthol và alcohol vẫn có khả năng xảy ra khi có mặt xúc tác H_2SO_4 đậm đặc.

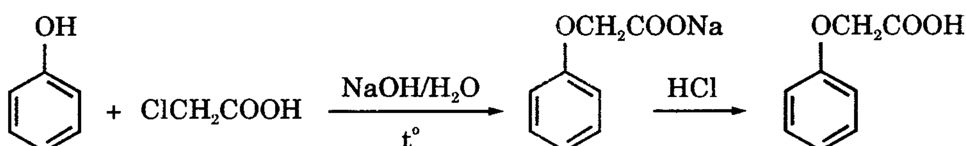


Để tổng hợp ether của phenol có hiệu quả, phải sử dụng phương pháp tổng hợp ether của Williamson. Phản ứng do nhà hóa học Alexander Williamson tìm ra vào năm 1850. Cho đến ngày nay, phản ứng này được xem là một trong những phương pháp tốt nhất để điều chế ether, cả ether đối xứng lẫn ether không đối xứng. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho phenol phản ứng với dẫn xuất halogen trong môi trường base. Trong điều kiện này, phenol được chuyển hóa thành muối phenolate $C_6H_5O^-$, sẽ tham gia phản ứng thế ái nhân với dẫn xuất halogen. Ngoài các dẫn xuất halogen, có thể sử dụng các dẫn xuất dimethyl sulfate hay diethyl sulfate làm tác nhân ether hóa trong quy trình tổng hợp Williamson.

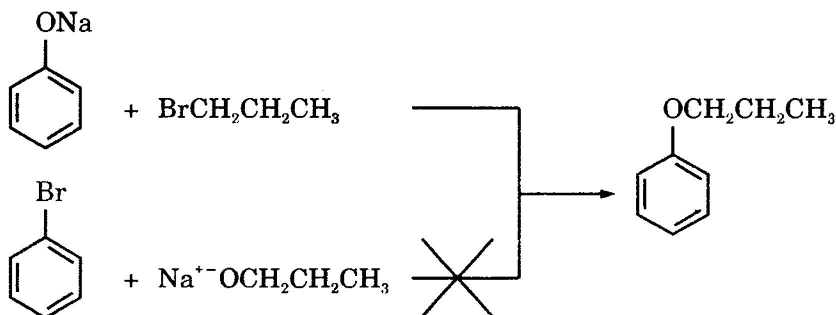






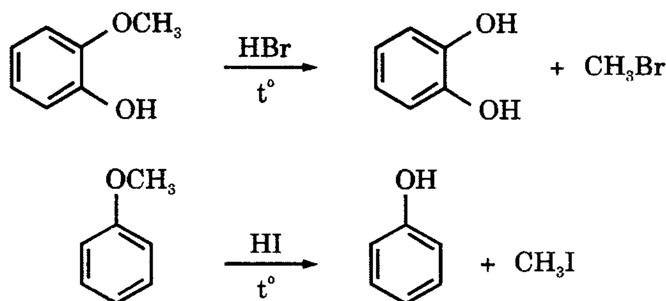


Cần lưu ý khi sử dụng quy trình tổng hợp Williamson để điều chế các alkyl phenyl ether, không sử dụng phản ứng giữa dẫn xuất halogen thơm ArX với alcolate RO^-Na. Các dẫn xuất halogen thơm có hoạt tính rất kém, do hiệu ứng +C của đôi điện tử tự do trên nguyên tử halogen với nhân thơm đã làm bền hóa liên kết C–X. Trong trường hợp này vẫn sử dụng tác nhân phenol trong kiềm và các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) để điều chế các alkyl phenyl ether.



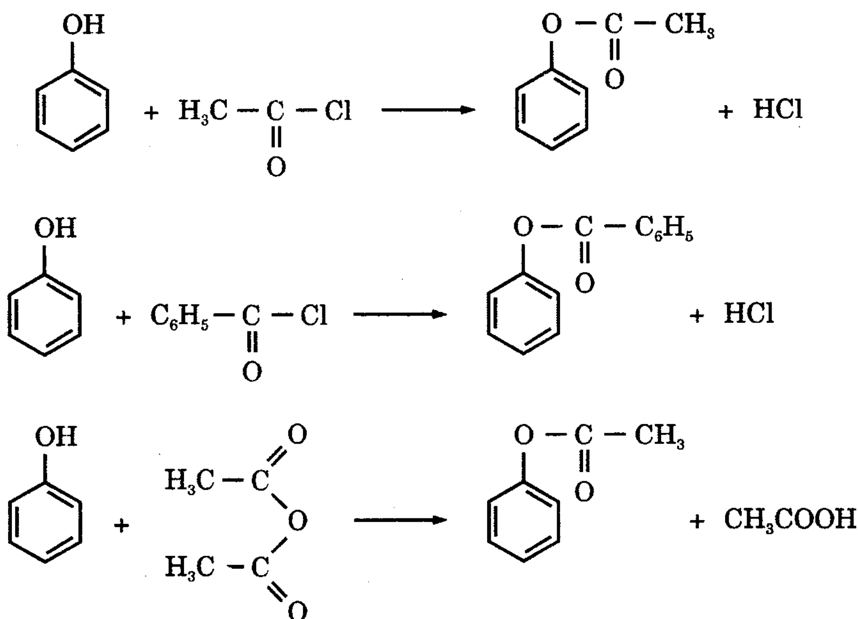
Các hợp chất ether của phenol khi đun nóng với các acid HI hay HBr đậm đặc sẽ tham gia phản ứng làm gãy liên kết ether. HCl đậm đặc không có khả năng bẻ gãy liên kết ether do anion Cl^- là một tác

nhân ái nhân yếu. Trong trường hợp này sẽ thu được sản phẩm phenol và dẫn xuất alkyl halide (halogenua) tương ứng.

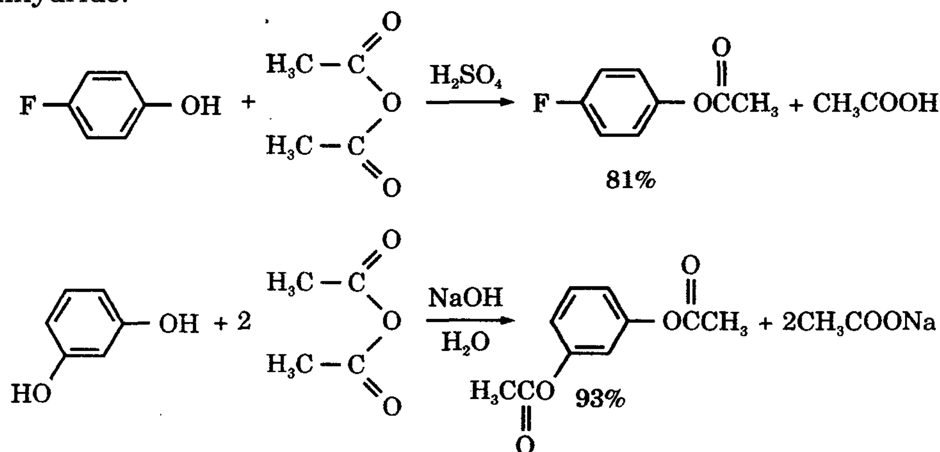


10.11.3 Phản ứng ester hóa

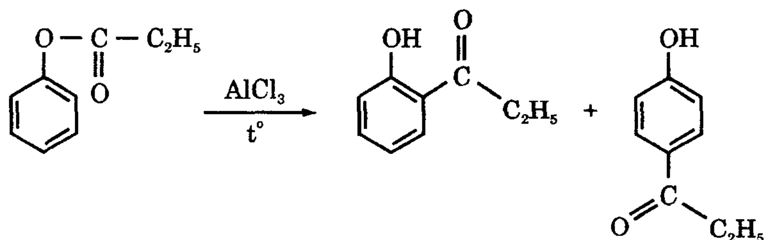
Khác với các hợp chất alcohol, phenol không tham gia phản ứng ester hóa trực tiếp với carboxylic acid trong điều kiện có xúc tác acid. Thực nghiệm cho thấy hằng số cân bằng của phản ứng ester hóa giữa acetic acid và phenol nhỏ hơn khoảng 400 lần so với phản ứng ester hóa giữa acetic acid và ethanol. Các ester của phenol được điều chế nhờ phản ứng ester hóa giữa phenol và các dẫn xuất của acid là acid chloride (clorua) hoặc acid anhydride.



Phản ứng ester hóa giữa phenol và acid anhydride có thể được tiến hành dễ dàng với sự có mặt của xúc tác acid hoặc trong môi trường kiềm. Khi sử dụng xúc tác acid, ví dụ H_2SO_4 đậm đặc, proton sẽ tấn công vào một nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl của acid anhydride, làm tăng khả năng phản ứng của nó. Khi thực hiện phản ứng trong môi trường kiềm, phenol được chuyển hóa thành phenolate anion, có tính ai nhân mạnh hơn so với phenol, làm tăng khả năng tấn công vào nguyên tử carbon trong nhóm carbonyl của acid anhydride.



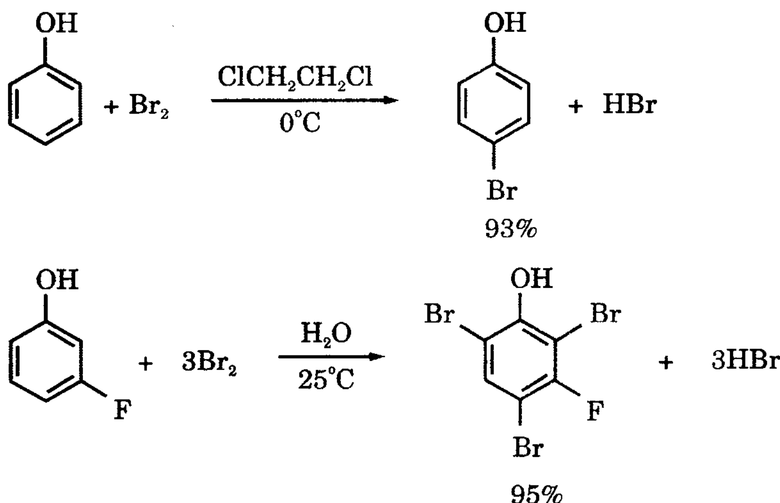
Cần lưu ý khi có mặt các acid lewis như $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $FeCl_3$... các ester của phenol dễ tham gia phản ứng chuyển vị nhóm acyl vào các vị trí *ortho-* và *para-* của nhân thơm, gọi là phản ứng chuyển vị Fries. Cơ chế của phản ứng chuyển vị Fries vẫn chưa được nghiên cứu kỹ, nhiều kết quả nghiên cứu cho rằng cơ chế phản ứng này tương tự như phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts vào nhân thơm. Do đây là một phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm, các nhóm thế tăng hoạt nhân thơm sẽ làm tăng tốc độ phản ứng chuyển vị. Phản ứng hình thành một hỗn hợp hai đồng phân, trong đó ở nhiệt độ cao, đồng phân *ortho-* sẽ chiếm ưu thế và ở nhiệt độ thấp, đồng phân *para-* sẽ chiếm ưu thế.



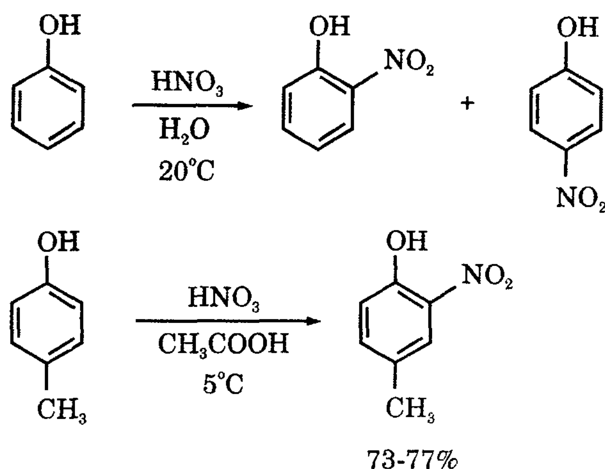
10.11.3 Phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm

Do nhóm hydroxyl (–OH) có hiệu ứng liên hợp đẩy điện tử vào nhân thơm (+C) nên nhân thơm của phenol được tăng hoạt. Phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm của phenol xảy ra dễ dàng hơn so với trường hợp benzene, cho sản phẩm thế ở vị trí *ortho-* và *para-*. Các phản ứng thế ái điện tử thường gặp là:

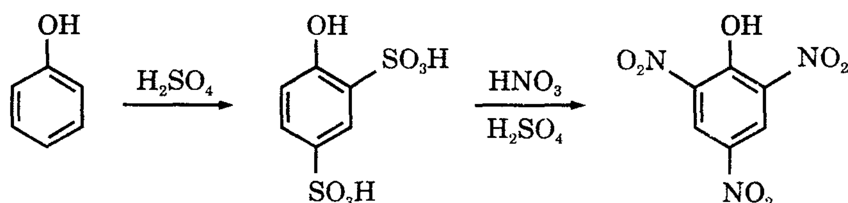
Phản ứng halogen hóa: Do tác dụng của nhóm –OH, phản ứng chlor hóa và brom hóa phenol xảy ra ở nhiệt độ thấp mà không cần có mặt xúc tác acid. Để thu được sản phẩm thế một lần, cần phải tiến hành phản ứng brom hóa trong dung môi như $ClCH_2CH_2Cl$ hay CS_2 ở nhiệt độ khoảng 0°C. Nếu sử dụng dung môi là nước, ngay ở nhiệt độ phòng, phản ứng brom hóa xảy ra rất nhanh và cho sản phẩm thế ba lần vào cả hai vị trí *ortho-* và vị trí *para-*. Trong trường hợp này rất khó khống chế giai đoạn phản ứng thế một lần.



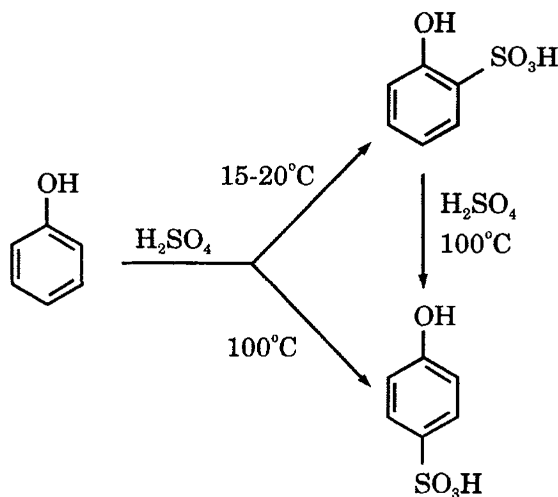
Phản ứng nitro hóa: Do nhân thơm được tăng hoạt, phản ứng nitro hóa phenol có thể xảy ra trong điều kiện nhẹ nhàng hơn so với phản ứng nitro hóa benzene. Phenol phản ứng với dung dịch HNO_3 loãng ở nhiệt độ thường cho hỗn hợp hai sản phẩm thế vào vị trí *ortho-* và vị trí *para-*. Phản ứng không cần phải sử dụng H_2SO_4 làm xúc tác như trường hợp nitro hóa benzene. Đồng phân *o*-nitrophenol có liên kết hydrogen nội phân tử giữa nhóm $-NO_2$ và nhóm –OH nên không tan trong nước, có thể tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước.



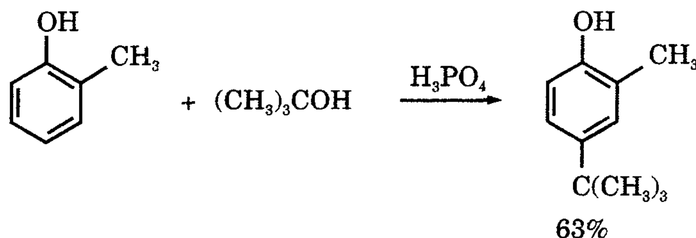
Phản ứng nitro hóa phenol thường được sử dụng để điều chế 2,4,6-trinitrophenol (picric acid). Phản ứng nitro hóa trực tiếp phenol bằng HNO_3 đậm đặc hình thành picric acid xảy ra dễ dàng. Tuy nhiên, do HNO_3 có tính oxy hóa và phenol dễ bị oxy hóa, người ta thường điều chế picric acid thông qua giai đoạn sulfo hóa phenol hình thành sản phẩm trung gian là 2,4-phenoldisulfonic acid. Acid này bền với chất oxy hóa, nhóm sulfonic dễ dàng bị thay thế bởi nhóm nitro, do đó khi đun nóng acid này với hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4, sẽ thu được picric acid với hiệu suất cao.



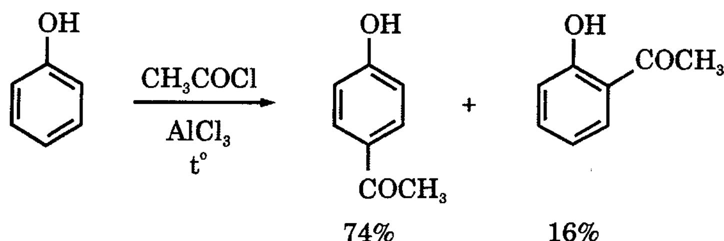
Phản ứng sulfo hóa: Phản ứng sulfo hóa phenol xảy ra dễ dàng, cho sản phẩm thế vào vị trí *ortho-* hoặc *para-*, tùy thuộc vào nhiệt độ thực hiện phản ứng. Ở nhiệt độ thường, sẽ thu được chủ yếu là đồng phân *ortho-*, ở nhiệt độ khoảng 100°C, sẽ thu được chủ yếu là đồng phân *para-*. Sau khi thu được đồng phân *ortho-* ở nhiệt độ thường, nếu đun nóng hỗn hợp phản ứng đến 100°C thì cũng sẽ thu được chủ yếu là đồng phân *para-*.



Phản ứng alkyl hóa và acyl hóa Friedel-Crafts: Phản ứng alkyl hóa vào nhân thơm của phenol khi có mặt xúc tác acid có thể tiến hành với các tác nhân như alcohol hay alkene. Tuy nhiên, khác với phản ứng alkyl hóa benzene, trong trường hợp này thường không sử dụng xúc tác là lewis acid như $AlCl_3$ vì sẽ tạo ra muối không hoạt động $C_6H_5OAlCl_2$ làm giảm hiệu quả của quá trình. Thông thường xúc tác acid được sử dụng cho phản ứng alkyl hóa vào nhân thơm của phenol là H_3PO_4, H_2SO_4, HF...

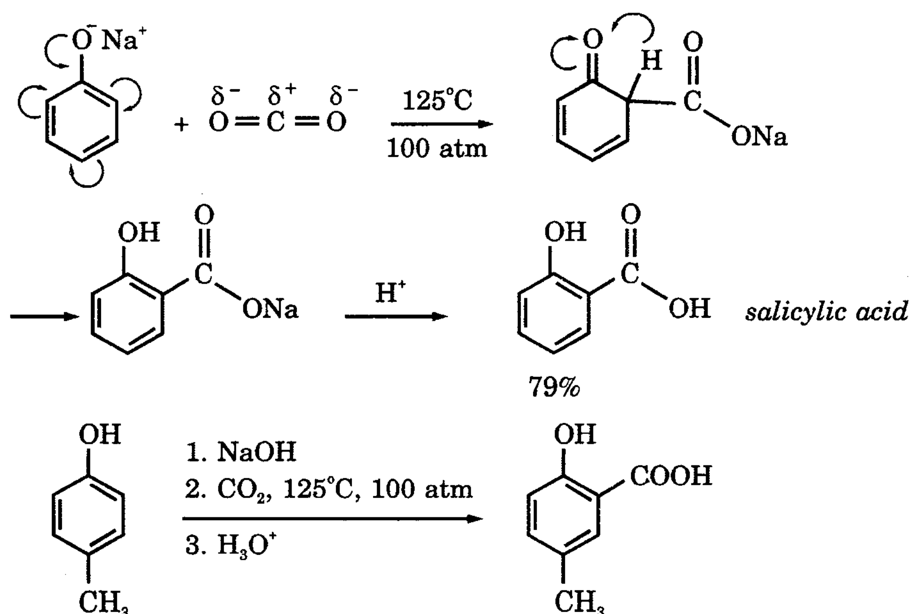


Tương tự như vậy, các hợp chất phenol có khả năng tham gia phản ứng acyl hóa Friedel-Crafst với các tác nhân như acid chloride (clorua) hay acid anhydride với sự có mặt của các xúc tác như $AlCl_3$, $ZnCl_2$... Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, người ta không tiến hành phản ứng acyl hóa trực tiếp vào nhân thơm, mà thực hiện phản ứng ester hóa phenol, sau đó sử dụng phản ứng chuyển vị Fries nói trên để điều chế các hợp chất ketone (ceton) thơm tương ứng.

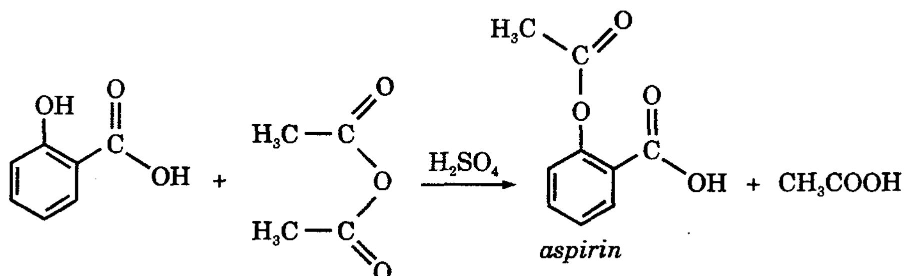


10.11.4 Phản ứng Kolbe-Schmitt

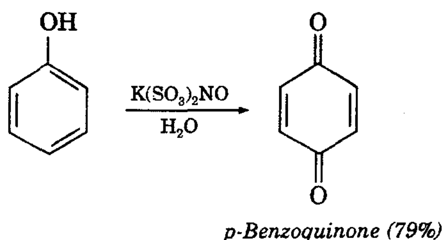
Phản ứng Kolbe-Schmitt là một giai đoạn trong quá trình tổng hợp thuốc aspirin (*O*-acetylsalicylic acid). Trong phản ứng Kolbe-Schmitt, muối phenolate C_6H_5ONa được đun nóng ở 125°C ở áp suất 100*atm* trong bầu khí quyển CO_2. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử vào nhân thơm, tác nhân ái điện tử là CO_2. Phản ứng thế thường ưu tiên xảy ra ở vị trí *ortho*-. Ở nhiệt độ cao hơn, khoảng 250-300°C, sẽ xuất hiện đồng phân thế vào vị trí *para*- (*p*-hydroxybenzoic acid). Do salicylic acid có liên kết hydrogen nội phân tử giữa nhóm –OH và nhóm –COOH ở vị trí *ortho*- nên sẽ không tan trong nước. Do đó, có thể dùng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước để tách salicylic acid ra khỏi đồng phân *p*-hydroxybenzoic acid.



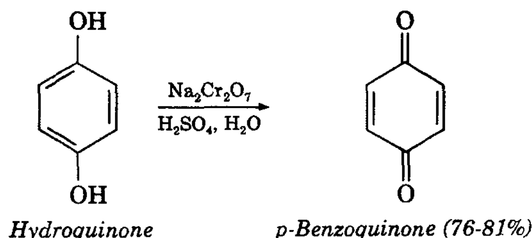
Aspirin là sản phẩm của phản ứng ester hóa giữa salicylic acid và acetic anhydride trong điều kiện có mặt xúc tác H_2SO_4.



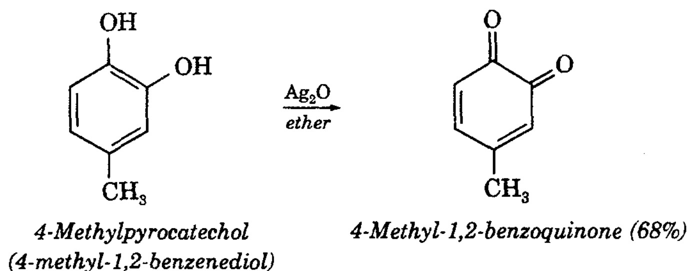
10.11.5. Phản ứng oxy hóa phenol



p-Benzoquinone (79%)



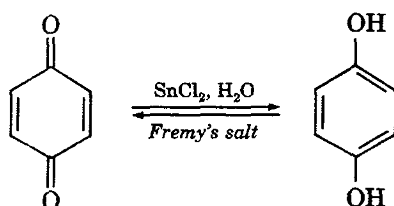
Hydroquinone *p-Benzoquinone (76-81%)*



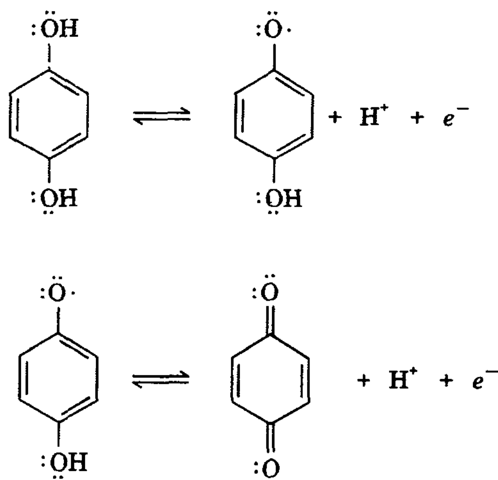
4-Methylpyrocatechol (4-methyl-1,2-benzenediol) *4-Methyl-1,2-benzoquinone (68%)*

Phenol có thể tham gia phản ứng oxy hóa với một số tác nhân khác nhau. Tuy nhiên, khác với các hợp chất alcohol, nguyên tử carbon liên kết với nhóm –OH trong cấu trúc phenol không chứa nguyên tử

hydrogen nên quá trình oxy hóa phenol xảy ra khác với quá trình oxy hóa alcohol. Phản ứng của phenol với chất oxy hóa mạnh như $K(SO_3)_2NO$ (potassium nitrososisulfonate, hay còn có tên gọi là muối Fremy) sẽ hình thành sản phẩm là *p*-benzoquinone hay thường gọi tắt là benzoquinone. Thực tế, người ta thường điều chế *p*-benzoquinone nhờ phản ứng oxy hóa hydroquinone bằng tác nhân họ chromic acid. Benzoquinone có thể bị khử trở lại thành hydroquinone nhờ tác nhân khử như $SnCl_2$ hay $NaBH_4$.



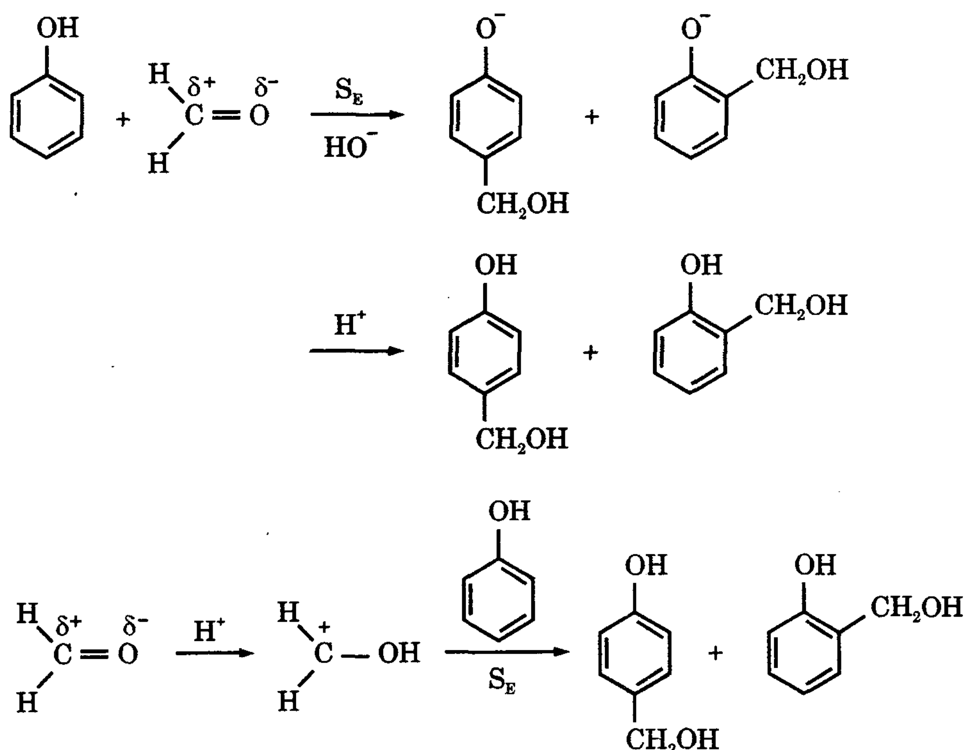
Khác với quá trình oxy hóa alcohol, phản ứng oxy hóa hydroquinone thành benzoquinone xảy ra theo cơ chế hai giai đoạn, trong đó có sự chuyển một electron trong từng giai đoạn. Cơ chế của phản ứng có thể được tóm tắt như sau đây:



10.11.6 Phản ứng với formaldehyde

Phenol có khả năng tham gia phản ứng với formaldehyde trong điều kiện có mặt xúc tác acid hoặc xúc tác base tạo thành hỗn hợp hai sản phẩm *o*-hydroxymethylphenol. Giai đoạn đầu tiên là phản ứng thế

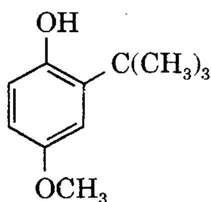
ái điện tử vào nhân thơm của tác nhân ái điện tử là formaldehyde. Trong điều kiện xúc tác base, phenol chuyển thành phenolate $C_6H_5O^-$, nhóm –O– tăng hoạt cho nhân thơm giúp cho phản ứng xảy ra dễ dàng hơn. Trong điều kiện xúc tác acid, formaldehyde bị proton hóa, sẽ tăng khả năng ái điện tử, giúp cho phản ứng xảy ra dễ hơn.



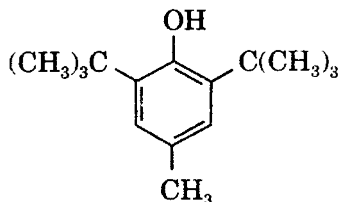
Trong trường hợp sử dụng xúc tác acid và dùng dư phenol, phản ứng sẽ tiếp tục và hình thành sản phẩm polymer mạch thẳng gọi là nhựa Novolac, có khả năng tan trong dung môi hữu cơ và nóng chảy. Nếu dùng dư formaldehyde và sử dụng xúc tác kiềm, phản ứng sẽ tiếp tục hình thành nhựa resol, có cấu tạo mạch thẳng. Nhựa resol có khả năng nóng chảy và tan trong dung môi hữu cơ. Ở điều kiện nhiệt độ cao và áp suất cao, nhựa resol chuyển hóa thành nhựa resit có trọng lượng phân tử lớn và có cấu trúc mạnh không gian, bền với nhiệt độ và các tác dụng cơ học.

10.12 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA PHENOL

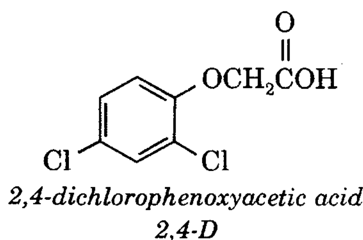
Phenol có nhiều ứng dụng trong công nghiệp cũng như trong đời sống hàng ngày. Từ phenol có thể tổng hợp được những chất chống oxy hóa dùng để bảo quản các sản phẩm dầu mỡ thực phẩm hay mỹ phẩm như chất chống oxy hóa BHT (*ditert-butylhydroxytoluene*), BHA (*tert-butylhydroxyanisole*). Phenol khi tác dụng với CO_2 trong môi trường kiềm sẽ cho sản phẩm là salicylic acid, được ứng dụng trong các sản phẩm diệt trùng hay diệt nấm, và đồng thời salicylic acid cũng là nguyên liệu để điều chế dược phẩm nổi tiếng aspirin. Từ phenol có thể sản xuất ra các loại nhựa phenolformaldehyde có giá trị sử dụng cao. Nhiều dẫn xuất của phenol có trong tự nhiên như eugenol, thymol... có hoạt tính sinh học, được sử dụng trong công nghiệp sản xuất dược phẩm hoặc trong y học.



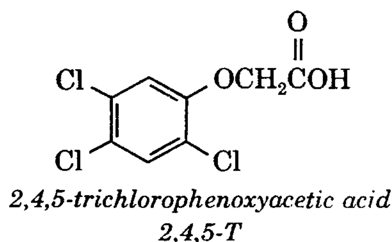
tert-butylhydroxyanisole BHA



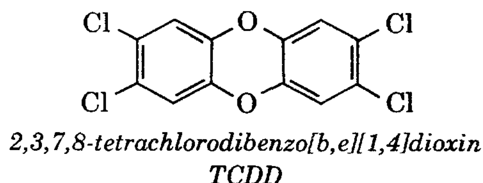
ditert-butylhydroxytoluene BHT



2,4-dichlorophenoxyacetic acid
2,4-D



2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid
2,4,5-T



2,3,7,8-tetrachlorodibenzo[b,e][1,4]dioxin
TCDD

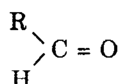
Từ phenol, có thể điều chế được nhiều chất diệt cỏ hoặc chất kích thích sinh trưởng thực vật. Một số chất diệt cỏ trước đây được sử dụng nhiều là 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid), 2,4,5-T (2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid). Chất độc màu da cam là hỗn hợp 50%-50% của hai chất 2,4-D và 2,4,5-T. Tạp chất dioxin có mặt trong chất độc màu da cam là một trong những hợp chất có độc tính cao nhất hiện nay. Thử nghiệm trên chuột cho thấy dioxin độc hơn NaCN khoảng 15 vạn lần. Đối với người, chỉ cần nhiễm một lượng rất nhỏ dioxin cũng sẽ gây ra bệnh ung thư hoặc các tai biến về sinh sản. Do các hóa chất này có nhiều ảnh hưởng nguy hại lên môi trường sống, ngày nay chúng được hạn chế sử dụng đến mức tối đa, hoặc cấm sử dụng ở một số quốc gia trên thế giới.

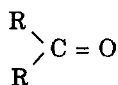
Chương 11

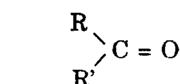
CÁC HỢP CHẤT CARBONYL

11.1 CẤU TẠO CHUNG

Các hợp chất carbonyl, thường được dùng để gọi các hợp chất aldehyde và ketone (ceton), là tên gọi chung của hai nhóm hợp chất hữu cơ có chứa nhóm định chức carbonyl $>C=O$ trong phân tử. Trong hợp chất aldehyde, nhóm carbonyl liên kết với một gốc hydrocarbon và một nguyên tử hydrogen. Nếu nhóm carbonyl liên kết với cả hai gốc hydrocarbon, ta sẽ có hợp chất ketone. Các gốc hydrocarbon này có thể là gốc hydrocarbon no, không no, hoặc gốc hydrocarbon thơm. Hay gốc hydrocarbon của ketone có thể giống nhau, có thể khác nhau. Tùy theo bản chất của các gốc hydrocarbon mà phân loại thành các hợp chất carbonyl no, hợp chất carbonyl không no, hoặc hợp chất carbonyl thơm. Tùy theo số lượng nhóm carbonyl có trong phân tử, có thể phân loại thành các hợp chất carbonyl đơn chức hay hợp chất carbonyl đa chức.



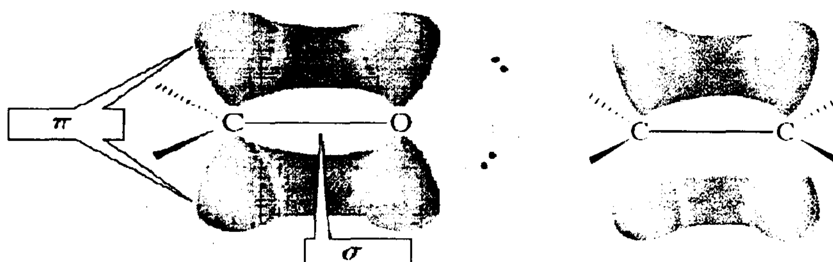




aldehyde *ketone*

Sự hình thành liên kết C=O trong hợp chất carbonyl tương tự như liên kết C=C trong các hợp chất alkene, trong đó một nguyên tử carbon được thay thế bằng một nguyên tử oxygen. Nguyên tử carbon của nhóm carbonyl ở trạng thái lai hóa sp^2, nguyên tử oxygen cũng tồn tại ở trạng thái lai hóa sp^2. Chúng sử dụng một orbital lai hóa xen phủ với nhau dọc theo trục để tạo thành một liên kết σ. Orbital p không lai hóa của chúng cũng tham gia xen phủ với nhau về hai phía

của liên kết σ để tạo thành một liên kết π. Các orbital sp^2 của nguyên tử carbon trong nhóm carbonyl nằm trong cùng một mặt phẳng, orbital p tham gia tạo liên kết π sẽ vuông góc với mặt phẳng này. Hai orbital lai hóa còn lại của nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl đều chứa lần lượt một đôi điện tử tự do (H.11.1). Các gốc hóa trị của nhóm carbonyl khoảng 120°, tương tự như trường hợp các hợp chất alkene. Ví dụ, trường hợp acetaldehyde (CH_3CHO), góc liên kết C-C-O là 123,9°; C-C-H là 117,5°; H-C-O là 118,6°. Trường hợp acetone (CH_3COCH_3), góc liên kết C-C-O là 121,4°; C-C-C là 117,2°.

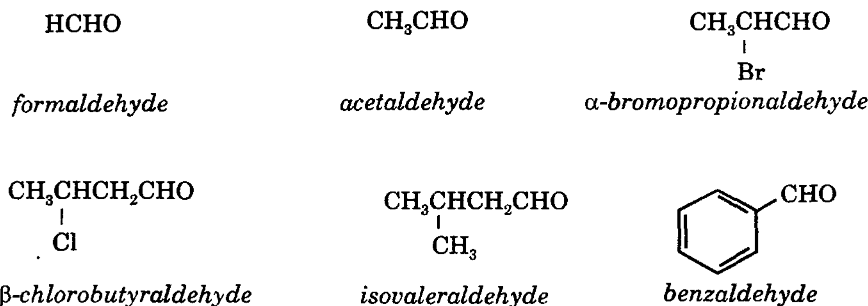


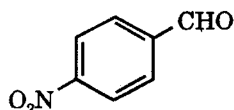
Hình 11.1 *Sự hình thành liên kết trong nhóm carbonyl và trong nhóm C=C*

11.2 DANH PHÁP

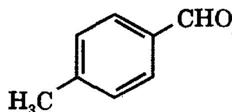
11.2.1 Các hợp chất aldehyde

Các hợp chất aldehyde có thể được gọi tên theo cách gọi tên thông thường hoặc theo tên IUPAC. Theo cách gọi tên thông thường, các hợp chất aldehyde được gọi tên dựa theo tên thông thường của các carboxylic acid tương ứng, trong đó tiếp vĩ ngữ "*ic acid*" trong acid được thay bằng "*aldehyde*". Cần lưu ý khi dùng cách gọi tên thông thường, vị trí của các nhóm thế được xác định bằng các chữ số Hy Lạp như α, β, γ... trong đó nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm carbonyl là Cα.

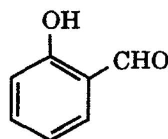




p-nitrobenzaldehyde



p-tolualdehyde



salicylaldehyde

Theo cách gọi tên IUPAC, đối với các aldehyde mạch hở đơn giản, sẽ được gọi tên dựa trên cách gọi tên của alkane tương ứng, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ *-e* trong alkane thành *-al*. Theo cách gọi tên như vậy, các aldehyde sẽ có tên IUPAC là *alkanal*. Cần lưu ý chọn mạch chính là mạch carbon dài nhất có chứa nhóm carbonyl, trong đó nguyên tử carbon của nhóm carbonyl được đánh số 1. Phân tử aldehyde có hai nhóm carbonyl có tên gọi IUPAC là *alkanedial*.



3-chlorobutanal

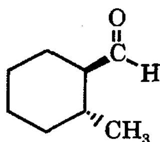


3-methylbutanal

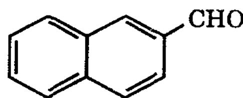


hexanedial

Trong trường hợp nhóm aldehyde có nhóm carbonyl liên kết trực tiếp với gốc hydrocarbon mạch vòng, tên IUPAC của aldehyde được gọi bằng cách thêm tiếp vĩ ngữ "carbaldehyde" vào tên của hợp chất mạch vòng tương ứng.



trans-2-methylcyclohexanecarbaldehyde



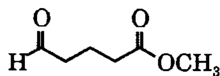
2-naphthalenecarbaldehyde

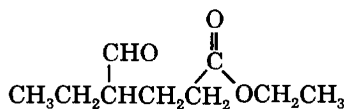
Trong trường hợp có nhiều hơn một nhóm chức trong phân tử, nhóm chức ít ưu tiên hơn phải được xem là nhóm thế của hợp chất chứa nhóm chức ưu tiên hơn. Mức độ ưu tiên thứ tự các nhóm thế khác nhau trong hệ danh pháp IUPAC được sắp xếp theo trật tự:


$$-COOH > -COO- > -CHO >> C = O > -OH > -NH_2...$$

Khi nhóm –CHO được xem là nhóm thế, nếu nhóm carbonyl là một phần của mạch chính, sẽ có tên gọi là nhóm *"oxo"*. Khi nhóm –CHO không tham gia vào mạch chính, sẽ có tên gọi là nhóm *"formyl"*.

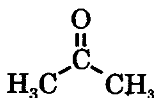

3-hydroxybutanal

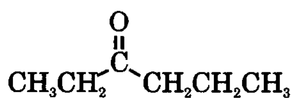

methyl 5-oxopentanoate

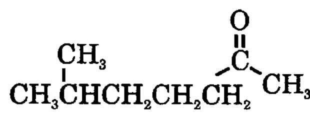

ethyl 4-formylhexanoate

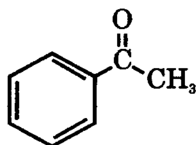
1.2.2 Các hợp chất ketone

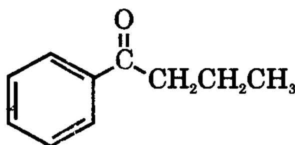
Các ketone thường được gọi tên bằng cách gọi tên hai gốc hydrocarbon theo thứ tự của bảng chữ cái, sau đó thêm tiếp vĩ ngữ ketone vào. Đối với trường hợp các ketone thơm, tên thông thường được gọi dựa trên tên của carboxylic acid tương ứng, trong đó thay thế "*ic acid*" bằng tiếp vĩ ngữ "*ophenone*".

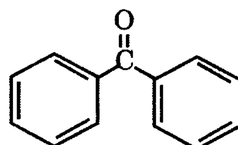

acetone / dimethyl ketone


ethyl propyl ketone

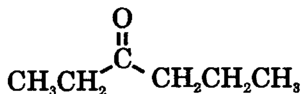

isohexyl methyl ketone


acetophenone

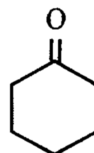

butyrophenone

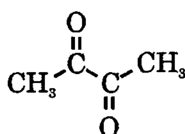

benzophenone

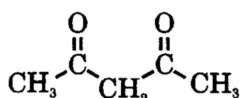
Theo cách gọi tên IUPAC, ketone được gọi tên dựa trên tên của hydrocarbon tương ứng với mạch chính, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ *-e* trong alkane thành *–one*. Theo cách gọi tên như vậy, các hợp chất *ketone* sẽ có tên IUPAC là alkanone. Cần lưu ý chọn mạch chính là mạch carbon dài nhất có chứa nhóm carbonyl, và đánh số thứ tự mạch carbon sao cho nguyên tử carbon của nhóm carbonyl có số thứ tự nhỏ nhất. Các ketone có chứa hai nhóm carbonyl trong phân tử có tên gọi là *alkanedione*.

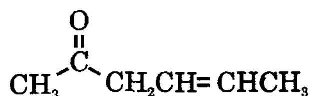

3-hexanone

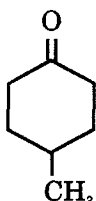

6-methyl-2-heptanone


cyclohexanone

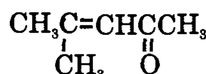

butanedione


2,4-pentanedione


4-hexen-2-one


4-methylcyclohexanone

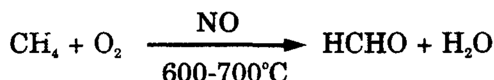

2-methyl-4-oxopentanal

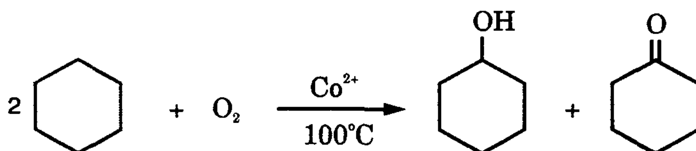

4-methyl-3-penten-2-one

11.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

11.3.1 Oxy hóa hydrocarbon

Các hợp chất alkane, khi được oxy hóa trong những điều kiện thích hợp, sẽ tạo thành các hợp chất aldehyde hoặc ketone (ceton) tương ứng. Ví dụ, đun nóng hỗn hợp methane với không khí ở nhiệt độ khoảng 600÷700°C trong điều kiện có mặt một lượng nhỏ khí NO, sẽ hình thành formaldehyde. Trong điều kiện thích hợp, một số hợp chất hydrocarbon khác cũng có khả năng tham gia phản ứng oxy hóa, hình thành hợp chất carbonyl tương ứng. Ví dụ, oxy hóa cyclohexane bằng không khí ở nhiệt độ khoảng 100°C, với sự có mặt của xúc tác Co^{2+} sẽ hình thành một hỗn hợp cyclohexanone và cyclohexanol.

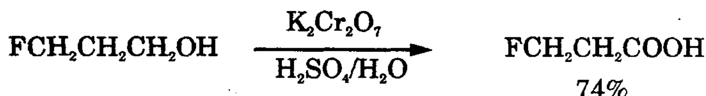




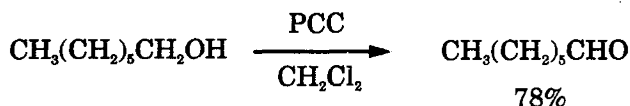
11.3.2 Oxy hóa alcohol

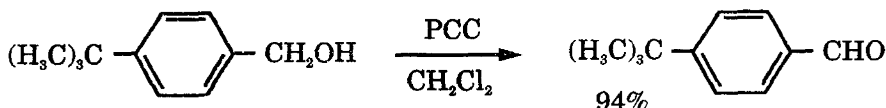
Có thể điều chế các hợp chất carbonyl bằng phản ứng oxy hóa alcohol bậc một và alcohol bậc hai. Trong cả hai trường hợp, aldehyde và ketone thu được có số nguyên tử carbon giống như alcohol ban đầu.

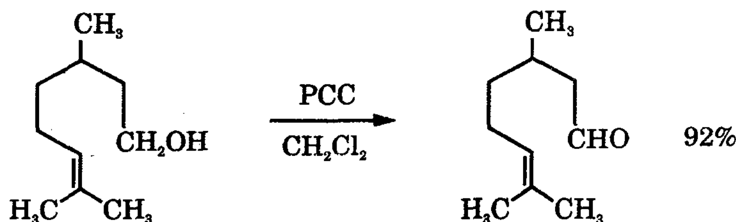
Các tác nhân oxy hóa thường được sử dụng trong trường hợp này là $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3, $Na_2Cr_2O_7$... trong môi trường acid như H_2SO_4. Các alcohol bậc một sau khi bị oxy hóa thành aldehyde sẽ dễ dàng bị oxy hóa tiếp tục thành carboxylic acid tương ứng. Trong một số trường hợp, có thể tách được aldehyde ra khỏi hỗn hợp phản ứng với hiệu suất đáng kể. Tuy nhiên phần lớn không thể tách được aldehyde và sản phẩm chính thu được là carboxylic acid tương ứng.



Để thu được aldehyde từ alcohol bậc một với hiệu suất cao trong phòng thí nghiệm, người ta thường sử dụng tác nhân oxy hóa là pyridinium chlorochromate, $C_5H_5NH^+CrO_3Cl^-$ (thường được viết tắt là PCC), hoặc là pyridinium dichromate, $(C_5H_5NH)_2^{2+}\ Cr_2O_7^{2-}$ (thường được viết tắt là PDC). Dung môi sử dụng cho phản ứng này là dichloromethane khan (DCM). Tác nhân oxy hóa PCC hoặc PDC còn được sử dụng để oxy hóa các alcohol có liên kết đôi C=C trong phân tử không bền với các tác nhân oxy hóa khác.

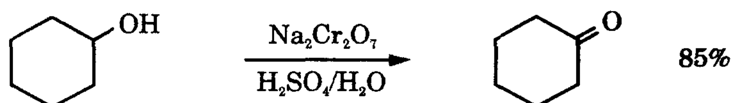


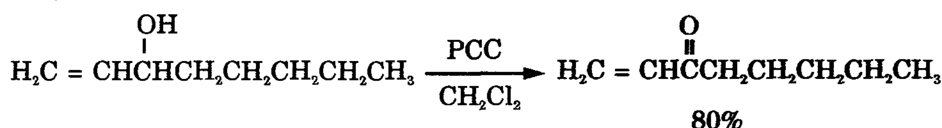




Các alcohol bậc hai khi tham gia phản ứng oxy hóa sẽ hình thành các ketone (ceton) tương ứng. Ketone sinh ra bền với các chất oxy hóa sử dụng trong quá trình này. Tuy nhiên, khi tiếp xúc lâu dài

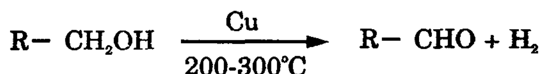
với các chất oxy hóa mạnh, ketone cũng bị oxy hóa bẻ gãy mạch carbon, hình thành hỗn hợp carboxylic acid có mạch carbon ngắn hơn alcohol ban đầu. Các tác nhân oxy hóa alcohol bậc hai tương tự như trường hợp oxy hóa alcohol bậc một. Trong trường hợp cần bảo vệ liên kết đôi C=C trong phân tử alcohol, người ta cũng sử dụng tác nhân oxy hóa là PCC hay PDC trong dichloromethane khan.

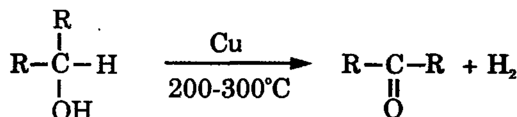




11.3.3 Dehydro hóa alcohol

Các hợp chất alcohol bậc một có thể bị dehydro hóa ở nhiệt độ cao, với sự có mặt của xúc tác đồng kim loại và trong điều kiện thiếu không khí, hình thành sản phẩm aldehyde tương ứng. Các alcohol bậc hai tham gia phản ứng tương tự, hình thành các hợp chất ketone tương ứng. Trong thực tế, phản ứng dehydro hóa alcohol thành hợp chất carbonyl được thực hiện bằng cách cho hơi alcohol đi qua thiết bị phản ứng chứa xúc tác đồng kim loại ở nhiệt độ khoảng 200÷300°C. Sản phẩm carbonyl sinh ra cùng với alcohol chưa tham gia phản ứng sẽ được ngưng tụ, và tinh chế thu sản phẩm bằng phương pháp chưng cất.

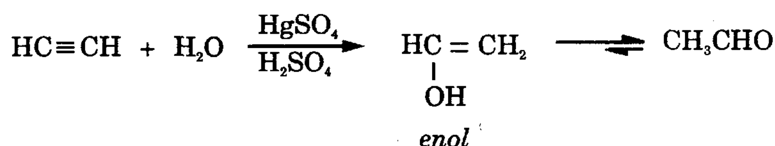


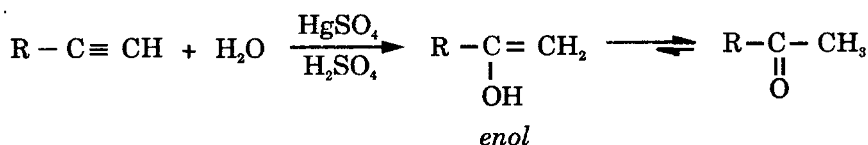


11.3.4 Đi từ các hợp chất alkyne

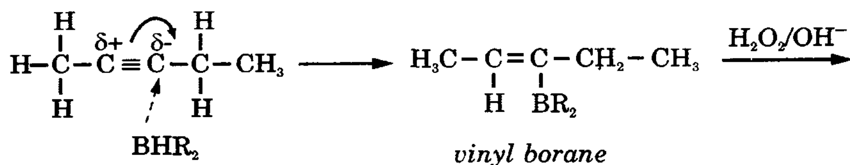
Có thể điều chế các hợp chất carbonyl từ các hợp chất alkyne tương ứng theo hai cách khác nhau. Thông thường sử dụng phản ứng cộng hợp nước vào alkyne có mặt xúc tác thích hợp. Các alkyne tham gia phản ứng cộng hợp nước với sự hiện diện của xúc tác $HgSO_4$ trong H_2SO_4 trước tiên tạo thành sản phẩm alcohol theo quy tắc cộng Markonikov. Tuy nhiên, alcohol này có nhóm –OH liên kết trực tiếp

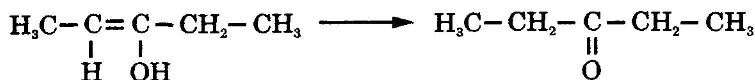
với nguyên tử carbon của liên kết đôi C=C (enol) nên không bền, sẽ chuyển hóa nhanh thành hợp chất carbonyl tương ứng. Phản ứng của alkyne có liên kết ba giữa mạch thường có tốc độ lớn hơn phản ứng của alkyne đầu mạch. Do đó, trong nhiều trường hợp, phản ứng của alkyne có liên kết ba giữa mạch chỉ sử dụng xúc tác H_2SO_4, trong khi đó phản ứng của alkyne đầu mạch cần phải sử dụng xúc tác $HgSO_4$ trong H_2SO_4. Phản ứng này thường được sử dụng để sản phẩm acetaldehyde trong công nghiệp từ acetylene.





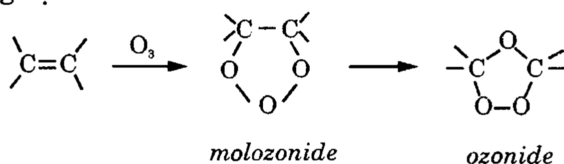
Có thể điều chế các hợp chất carbonyl từ alkyne theo phương pháp sử dụng các hợp chất borane. Sản phẩm của phản ứng tương ứng với trường hợp cộng hợp nước vào alkyne theo quy tắc ngược với Markonikov. Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp (0°C). Các hợp chất borane có tính chất của một Lewis acid, tấn công vào nguyên tử carbon của liên kết ba C ≡ C có mật độ điện tử lớn hơn, cho sản phẩm trung gian là các hợp chất vinyl borane. Sau khi phản ứng kết thúc, nếu trong hỗn hợp phản ứng có mặt chất oxy hóa như H_2O_2 trong môi trường kiềm, sản phẩm trung gian vinyl borane sẽ bị oxy hóa thành các hợp chất enol (nhóm thế borane của sản phẩm trung gian được thay thế bằng nhóm –OH). Các enol không bền, sẽ chuyển hóa nhanh thành các hợp chất carbonyl tương ứng.



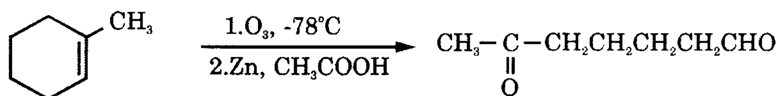


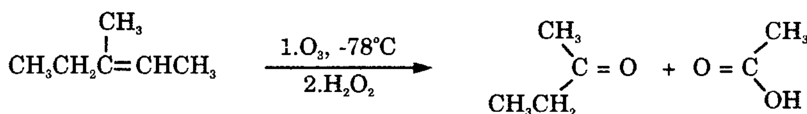
11.3.5 Đi từ các hợp chất alkene

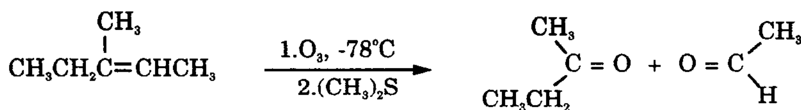
Có thể điều chế các hợp chất carbonyl từ các hợp chất alkene bằng phản ứng ozone hóa vào liên kết đôi C=C. Khi cho dòng khí ozone đi qua dung dịch alkene trong dung môi trơ như CCl_4 ở nhiệt độ thấp (–78°C), ozone sẽ tấn công vào liên kết π của alkene, hình thành một sản phẩm vòng trung gian là molozonide (tên molozonide có nghĩa là một mol ozone kết hợp với một liên kết đôi C=C). Molozonide không bền vì trong phân tử có chứa hai liên kết O–O, nhanh chóng chuyển thành một hợp chất vòng bền hơn là ozonide, trong phân tử chỉ còn một liên kết O–O. Làm bốc hơi dung môi, sẽ thu được ozonide. Tuy nhiên ozonide thường không bền, dễ nổ, nên thường không được tách ra ở dạng tự do.



Trong dung dịch, ozonide thường bị thủy phân nhanh chóng tạo thành các hợp chất có chứa nhóm carbonyl. Nếu phản ứng thủy phân ozonide xảy ra với sự có mặt của các tác nhân có tính khử như Zn trong acetic acid, hoặc hydrogen trên xúc tác platinum, hoặc $(CH_3)_2S$, sẽ thu được các aldehyde hoặc ketone. Nếu phản ứng thủy phân ozonide xảy ra trong môi trường acid, đầu tiên vẫn có sự hình thành các sản phẩm aldehyde hoặc ketone. Sản phẩm phụ của quá trình thủy phân trong acid là H_2O_2, hoặc trong trường hợp có mặt các tác nhân oxy hóa trong dung dịch phản ứng, các aldehyde sẽ tiếp tục bị oxy hóa thành các carboxylic acid tương ứng và thường không tách được các sản phẩm aldehyde trung gian. Để thu được các sản phẩm carbonyl, phải sử dụng các tác nhân khử thích hợp.







Từ ethylene và các hợp chất alkene đầu mạch, có thể điều chế các hợp chất aldehyde tương ứng bằng quá trình hydroformyl hóa. Aldehyde thu được có mạch carbon dài hơn nguyên liệu alkene ban đầu. Phản ứng được thực hiện bằng cách đun nóng alkene với hỗn hợp khí CO và hydrogen trong điều kiện có mặt xúc tác $CO_2(CO)_8$. Khi sử dụng phương pháp hydroformyl hóa alkene với một lượng thừa khí hydrogen thì phản ứng hydro hóa aldehyde thành alcohol tương ứng xảy ra. Trong thực tế, một lượng lớn aldehyde và alcohol bậc một được sản xuất theo phương pháp hydroformyl hóa.

$$H_2C = CH_2 \;+\; CO \;+\; H_2 \xrightarrow{CO_2(CO)_8} CH_3CH_2CHO$$

$$RHC = CH_2 \;+\; CO \;+\; H_2 \xrightarrow{CO_2(CO)_8} RCH_2CH_2CHO$$

11.3.6 Đi từ dẫn xuất của carboxylic acid

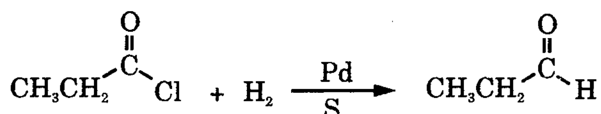
Các dẫn xuất acid chloride (clorua) có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất cơ magnesium, hình thành các hợp chất ketone. Sản phẩm trung gian của phản ứng này là các hợp chất alkoxymagnesium halide (halogenua). Thủy phân các hợp chất này trong môi trường acid sẽ thu được các alcohol không bền, sẽ chuyển hóa thành các hợp chất ketone tương ứng. Khả năng tham gia phản ứng cộng ái nhân của acid chloride (clorua) cao hơn ketone, theo lý thuyết có thể tách sản phẩm trung gian ketone ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Tuy nhiên, do hợp chất cơ magnesium có tính ái nhân rất mạnh, sẽ tham gia phản ứng dễ dàng với ketone sinh ra, nên cần phải khống chế quá trình nghiêm ngặt mới thu được ketone với hiệu suất đáng kể.

$$CH_3-\overset{\delta-}{CH_2}-\overset{\delta+}{MgBr} + H_3C-\overset{\overset{\delta-}{O}\,/\!/}{\underset{\delta+}{C}}-Cl \longrightarrow H_3C-\overset{\overset{O-MgBr}{|}}{\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{C}}-Cl$$

$$\xrightarrow[-MgBrCl]{} H_3C-\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{C}=O$$

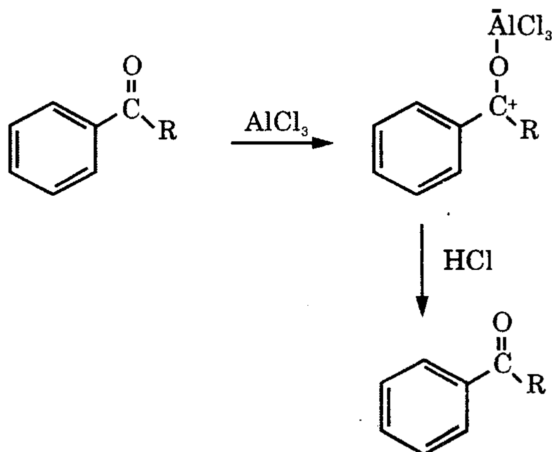
Có thể khử các dẫn xuất acid chloride thành các hợp chất aldehyde tương ứng bằng phản ứng khử với hydrogen trên xúc tác

palladium. Do aldehyde sinh ra trong quá trình này dễ bị khử thành alcohol nên thông thường một lượng nhỏ lưu huỳnh được thêm vào để làm giảm hoạt tính xúc tác palladium. Sử dụng chất đầu độc xúc tác như vậy sẽ hạn chế được phản ứng khử tiếp aldehyde thành alcohol. Phương pháp khử acid chloride thành aldehyde này được gọi là phương pháp khử Rosenmund, do nhà hóa học Đức Karl W. Rosenmund tìm ra.



11.3.7 Sử dụng phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts

Phản ứng acyl hóa vào nhân thơm là phản ứng giữa hydrocarbon thơm với acid chloride hoặc acid anhydride cũng với sự có mặt của xúc tác Lewis acid như $AlCl_3$, $FeCl_3$... Đây là phương pháp quan trọng nhất được sử dụng để điều chế các hợp chất carbonyl thơm. Sau khi sản phẩm của phản ứng acyl hóa được tạo thành, nguyên tử oxygen của nhóm carbonyl trong sản phẩm có khả năng tạo liên kết phối trí với xúc tác Lewis acid, do đó làm mất hoạt tính của xúc tác Lewis acid. Như vậy, ngoài lượng Lewis acid làm xúc tác, cần thêm một lượng Lewis acid để tạo phức phối trí với sản phẩm của phản ứng. Do đó, lượng Lewis acid sử dụng trong phản ứng acyl hóa phải nhiều hơn lượng cần thiết làm xúc tác cho phản ứng thế ái điện tử. Đó là điểm khác biệt với phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts vào nhân thơm.



Để thực hiện phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts, có thể sử dụng cả bốn dẫn xuất halogen của acid halide (halogenua) để làm tác nhân acyl hóa. Trong nhiều trường hợp, thực nghiệm cho thấy với cùng một gốc alkyl, tốc độ phản ứng acyl hóa vào nhân thơm sẽ giảm dần theo trật tự: RCOI > RCOBr > RCOCl > RCOF. Dẫn xuất chloride của formic acid không bền, nên không thể sử dụng làm tác nhân acyl hóa. Muốn thực hiện phản ứng formyl hóa vào nhân thơm, phải dùng hỗn hợp CO/HCl với sự có mặt của xúc tác $AlCl_3$ hay CuCl. Tác nhân acyl hóa trong trường hợp này là cation $HC^+ = O$ (*phương pháp Gattermann-Koch*). Cũng có thể thay thế khí CO bằng HCN khan và sau đó qua giai đoạn thủy phân trong môi trường acid yếu để thực hiện phản ứng formyl hóa vào nhân thơm. Ngoài ra, cũng có thể thay HCN bằng các dẫn xuất RCN để điều chế các ketone thơm (*phương pháp Hoesch*).

$$H_3C-C_6H_5 + CO + HCl \xrightarrow{AlCl_3} H_3C-C_6H_4-CHO + HCl$$

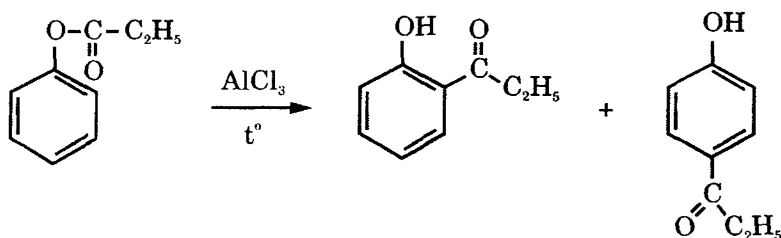
$$[H-C(=O)-Cl]$$

$$H_3C-O-C_6H_5 + HCN + HCl \xrightarrow{AlCl_3} \left[H_3C-O-C_6H_4-\overset{+}{C}H{=}NH_2\right]Cl^-$$

$$[H-C(=NH)-Cl]$$

$$\xrightarrow[-NH_4Cl]{H_2O} H_3C-O-C_6H_4-CHO$$

Có thể điều chế các dẫn xuất ketone (ceton) của phenol bằng phản ứng chuyển vị Fries của các ester phenol. Khi có mặt các acid lewis như $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $FeCl_3$... các ester của phenol dễ tham gia phản ứng chuyển vị nhóm acyl vào các vị trí *ortho-* và *para-* của nhân thơm. Cơ chế phản ứng này được cho là tương tự như phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts vào nhân thơm. Phản ứng hình thành một hỗn hợp hai đồng phân, trong đó ở nhiệt độ cao, đồng phân *ortho-* sẽ chiếm ưu thế và ở nhiệt độ thấp, đồng phân *para-* sẽ chiếm ưu thế.



11.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Formaldehyde tồn tại ở trạng thái khí ở điều kiện thường, các hợp chất aldehyde có trọng lượng phân tử lớn hơn ở trạng thái lỏng hoặc trạng thái rắn. Các hợp chất ketone cũng là những chất lỏng hoặc chất rắn. Do trong phân tử có nhóm phân cực, các hợp chất carbonyl có nhiệt độ sôi và nhiệt độ nóng chảy cao hơn so với các hợp chất không phân cực tương ứng. Tuy nhiên, nhóm carbonyl không có khả năng tạo liên kết hydrogen liên phân tử nên các aldehyde và ketone có nhiệt độ sôi thấp hơn các hợp chất alcohol và carboxylic acid tương ứng. Ví dụ, nhiệt độ sôi của *n*-butyraldehyde là 76°C, nhiệt độ sôi của ethyl methyl ketone là 80°C, cao hơn so với nhiệt độ sôi *n*-pentane (sôi ở 36°C), và thấp hơn so với nhiệt độ sôi của *n*-butyl alcohol (sôi ở 118°C) và propionic acid (sôi ở 141°C). Các aldehyde và ketone có trọng lượng phân tử thấp (từ C1 đến C5) tan được trong nước. Các hợp chất có trọng lượng phân tử lớn hơn khó tan trong nước và tan trong các dung môi hữu cơ. Bảng 11.1 giới thiệu một số thông số vật lý của các hợp chất carbonyl thường gặp.

Bảng 11.1 *Thông số vật lý của các hợp chất carbonyl thường gặp*

Tên	Công thức	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Độ tan g/100g H_2O (20°C)
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Formaldehyde	HCHO	-92	-21	Tan tốt
Acetaldehyde	CH_3CHO	-121	20	∞
Propionaldehyde	CH_3CH_2CHO	-81	49	16
n-Butyraldehyde	$CH_3(CH_2)_2CHO$	-99	76	7
n-Valeraldehyde	$CH_3(CH_2)_3CHO$	-91	103	Ít tan

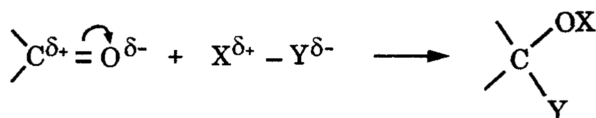
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Caproaldehyde	$CH_3(CH_2)_4CHO$	---	131	Ít tan
Heptaldehyde	$CH_3(CH_2)_5CHO$	-42	155	0,1
Phenylacetaldehyde	$C_6H_5CH_2CHO$	---	194	Ít tan
Benzaldehyde	C_6H_5CHO	-26	178	0,3
o-Tolualdehyde	*o*-$CH_3C_6H_4CHO$	---	196	---
m-Tolualdehyde	*m*-$CH_3C_6H_4CHO$	---	199	---
p-Tolualdehyde	*p*-$CH_3C_6H_4CHO$	---	205	---
Salicylaldehyde	*o*-HOC_6H_4CHO	2	197	1,7
p-Hydroxybenzaldehyde	*p*-HOC_6H_4CHO	116	---	1,4
Anisaldehyde	*p*-$CH_3OC_6H_4CHO$	3	248	0,2
Vanillin	(*p*-HO)-(*m*-CH_3O)C_6H_3CHO	82	285	1
Acetone	CH_3COCH_3	-94	56	∞
Ethyl methyl ketone	$CH_3CH_2COCH_3$	-86	80	26
2-pentanone	$CH_3COCH_2CH_2CH_3$	-78	102	6,3
3-pentanone	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	-41	101	5
2-hexanone	$CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_3$	-35	150	2
3-hexanone	$CH_3CH_2COCH_2CH_2CH_3$	---	124	Ít tan
Isobutyl methyl ketone	$(CH_3)_2CHCH_2COCH_3$	-85	119	1,9
Acetophenone	$C_6H_5COCH_3$	21	202	---
Propiophenone	$C_6H_5COCH_2CH_3$	21	218	---

11.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

Nhóm carbonyl trong phân tử làm cho các hợp chất aldehyde và ketone (ceton) có khả năng tham gia các phản ứng đặc trưng như sau: (i) phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm C=O, (ii) phản ứng của các nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α, (iii) các phản ứng oxy hóa–khử.

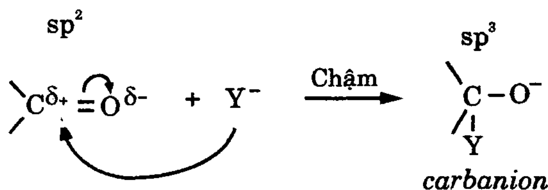
11.5.1 Phản ứng cộng hợp ái nhân

Nhóm carbonyl là một nhóm chức chưa no, trong đó mật độ điện tử tập trung xung quanh nguyên tử oxygen nhiều hơn so với nguyên tử carbon. Nguyên tử carbon do đó mang một phần điện tích dương, nên là trung tâm phản ứng chịu sự tấn công của các tác nhân ái nhân. Tác nhân ái nhân trong trường hợp này là các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử có đôi điện tử tự do, hoặc là các anion, ví dụ OH^-, RO^-, CN^-, H_2O, ROH, RNH_2, HCN, HSO_3Na... Phản ứng tổng quát xảy ra như sau:

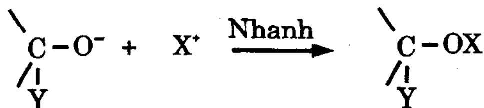


Thực nghiệm cho thấy phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl là phản ứng lưỡng phân tử và bao gồm hai giai đoạn chính:

Giai đoạn 1: Ở giai đoạn này, tác nhân ái nhân Y^- tấn công vào nguyên tử carbon của các tác nhân ái nhân, hình thành carbanion trung gian với điện tích âm trên nguyên tử oxygen. Đây là giai đoạn chậm, quyết định tốc độ chung của phản ứng. Trong giai đoạn này, nguyên tử carbon của nhóm carbonyl ban đầu ở trạng thái lai hóa sp^2 sẽ biến đổi thành trạng thái lai hóa sp^3 trong carbanion trung gian.



Giai đoạn hai: Ở giai đoạn này, phần tích điện dương X^+ của tác chất X-Y sẽ tấn công vào nguyên tử oxygen tích điện âm của carbanion trung gian, hình thành sản phẩm cộng hợp. Giai đoạn này xảy ra nhanh, không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ chung của toàn phản ứng.



Giai đoạn chậm quyết định tốc độ chung của phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl là giai đoạn tấn công của tác nhân ái nhân vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương. Vì vậy, mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon càng lớn, phản ứng cộng hợp ái nhân xảy ra càng dễ dàng. Ngoài ra, yếu tố không gian cũng ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng, trong đó nhóm carbonyl càng bị cản trở về mặt không gian, phản ứng xảy ra càng chậm. Nói cách khác, khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của hợp chất carbonyl phụ thuộc vào bản chất của các gốc hydrocarbon liên kết trực tiếp với nó. Như vậy, những nhóm thế hút điện tử sẽ làm tăng mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của nhóm carbonyl, do đó làm tăng tốc độ phản ứng. Ngược lại, những nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm giảm tốc độ phản ứng. Ví dụ:

- Do ảnh hưởng của hiệu ứng điện tử, khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của các chất sau đây được sắp xếp theo trật tự:

$$NO_2-CH_2-CHO > Cl-CH_2-CHO > CH_3-CHO > CH_3-C(=O)-CH_3$$

$$> H_3C-C(=O)-OR > H_3C-C(=O)-NH_2 > H_3C-C(=O)-O^-$$

- Do ảnh hưởng của hiệu ứng không gian và hiệu ứng điện tử, khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của các chất sau đây được sắp xếp theo trật tự:

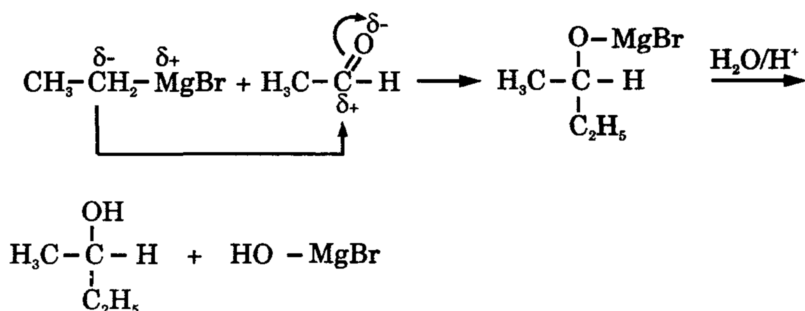
$$(H_3C)(H)C=O > (H_3C)(H_3C)C=O > (H_3C)((H_3C)_3C)C=O > ((H_3C)_3C)((H_3C)_3C)C=O$$

11.5.2 Phản ứng với các tác nhân ái nhân trên cơ sở carbon

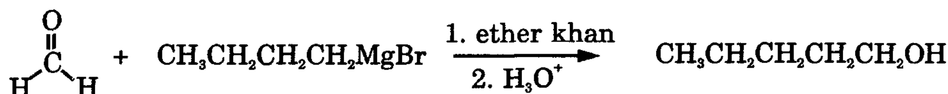
1- Phản ứng với các hợp chất cơ magnesium

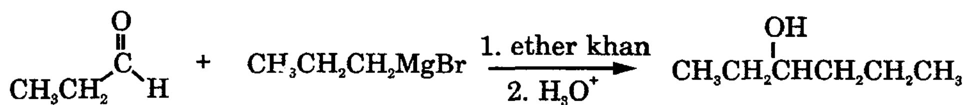
Phản ứng cộng hợp của các hợp chất cơ magnesium vào nhóm carbonyl là một trong những phương pháp quan trọng để hình thành các liên kết carbon-carbon. Phản ứng hình thành nhiều hợp chất có cấu trúc khác nhau, tùy thuộc vào cấu trúc của hợp chất cơ magnesium cũng như của hợp chất carbonyl ban đầu. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân thông thường: nguyên tử carbon trong liên kết C-Mg

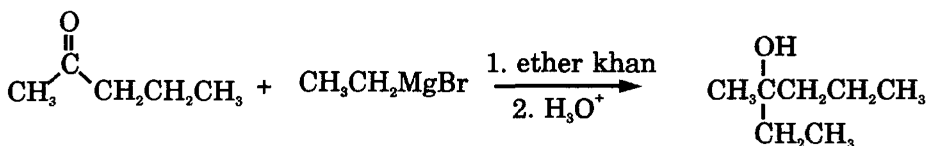
tích điện âm đóng vai trò tác nhân ái nhân, sẽ tấn công vào nguyên tử carbon tích điện dương trong nhóm carbonyl, hình thành một liên kết carbon-carbon mới. Phản ứng cộng ái nhân sẽ hình thành sản phẩm trung gian là alkoxymagnesium halide (halogenua). Thủy phân sản phẩm trung gian này trong môi trường acid sẽ thu được alcohol tương ứng. Ví dụ, cơ chế phản ứng giữa C_2H_5MgBr và CH_3CHO xảy ra như sau:

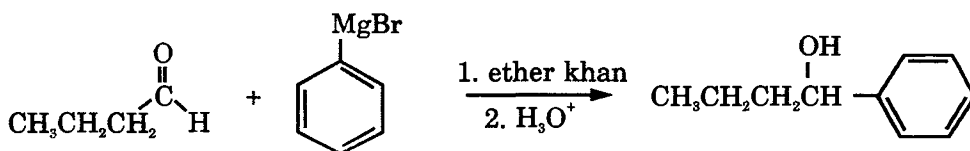


Bậc của sản phẩm alcohol thu được trong phản ứng này tùy thuộc vào bản chất của hợp chất carbonyl. Chỉ có phản ứng giữa hợp chất cơ magnesium với formaldehyde sau khi thủy phân cho sản phẩm cuối cùng là alcohol bậc một. Các hợp chất aldehyde còn lại khi phản ứng sẽ hình thành alcohol bậc hai, các hợp chất ketone sẽ cho sản phẩm là alcohol bậc ba. Các phản ứng này thường xảy ra dễ dàng và cho hiệu suất cao.









2- Phản ứng với acetylide anion

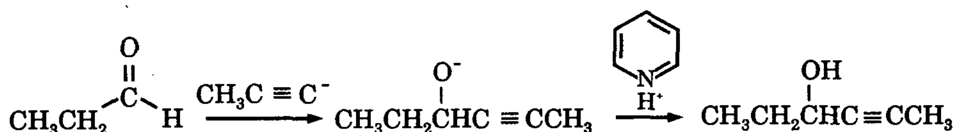
Dưới tác dụng của các base mạnh, ví dụ như $NaNH_2$. Acetylene và dẫn xuất sẽ hình thành anion gọi là anion acetylide (acetylua) $RCH \equiv C^-$, có tính base yếu hơn anion amide NH_2^-. Anion này có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp vào nhóm carbonyl của aldehyde hoặc ketone. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân thông thường, hình thành anion alkoxide. Sau khi phản ứng kết thúc, một acid yếu được thêm vào để proton hóa anion alkoxide, hình thành sản phẩm alcohol không no. Cần lưu ý lựa chọn acid thích hợp sao cho liên kết ba C≡C vẫn được bảo toàn. Thông thường, người ta sử dụng pyridinium cation làm tác nhân proton hóa anion alkoxide.



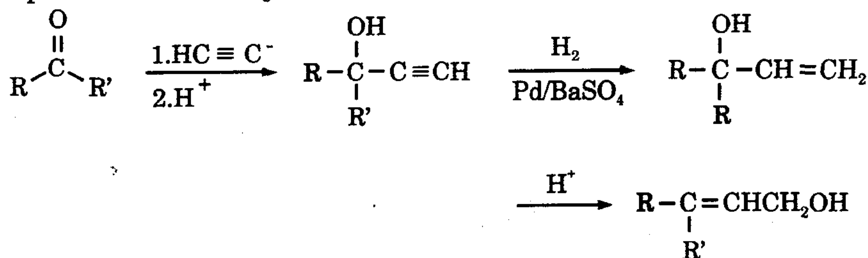
$$CH_3C\equiv CH + NaNH_2 \longrightarrow CH_3C\equiv CNa + NH_3$$



$$CH_3C\equiv CH + Na \longrightarrow CH_3C\equiv CNa + H_2$$

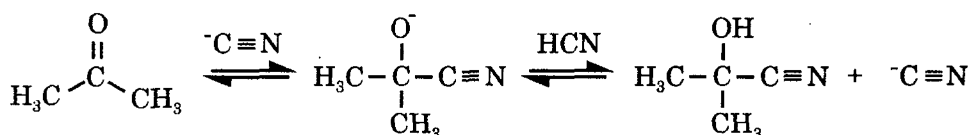


Một ứng dụng quan trọng của phản ứng giữa hợp chất carbonyl và anion acetylide là quá trình tổng hợp alcohol allyl, một hợp chất trung gian quan trọng trong tổng hợp hữu cơ. Sau khi hình thành sản phẩm alcohol chứa liên kết ba C≡C, thực hiện quá trình hydrogen hóa bằng xúc tác Lindlar, chuyển hóa liên kết ba C≡C thành liên kết đôi C=C. Xúc tác Lindlar được điều chế bằng cách kết tủa palladium trên chất mang rắn là $CaCO_3$ hoặc $BaSO_4$ sau đó xử lý với $(CH_3COO)_2Pb$ và quinoline. Xúc tác palladium được xử lý như vậy sẽ có hoạt tính giảm xuống, thích hợp cho phản ứng hydro hóa alkyne thành alkene và phản ứng dừng lại ở giai đoạn tạo alkene. Trong môi trường acid, quá trình chuyển vị xảy ra, hình thành các sản phẩm alcohol allyl.

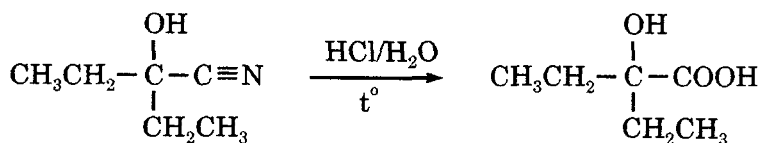


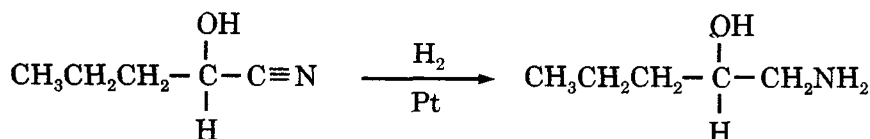
3- Phản ứng với hydrogen cyanide

Hydrogen cyanide có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất aldehyde và ketone, hình thành các sản phẩm cyanohydrin. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân thông thường. Ở giai đoạn đầu tiên của phản ứng, tác nhân ái nhân CN^- tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbonyl, hình thành anion akoxide. Sau đó, anion alkoxide được proton hóa bằng proton từ HCN, hình thành sản phẩm cyanohydrin.



Trong thực tế, do khí HCN rất độc, quá trình điều chế sản phẩm cyanohydrin được thực hiện bằng cách cho HCl từ từ vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất carbonyl và một lượng dư NaCN. Như vậy, HCN sẽ được sinh ra dần dần trong quá trình phản ứng, đủ để tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân, nhưng không tích tụ gây nguy hiểm. Phản ứng giữa hợp chất carbonyl và HCN có nhiều ứng dụng, do sản phẩm cyanohydrin là nguyên liệu cho các quá trình tổng hợp hữu cơ khác. Ví dụ thủy phân sản phẩm này trong môi trường acid sẽ hình thành các hợp chất α-hydroxy carboxylic acid, thực hiện quá trình hydro hóa cyanohydrin trên xúc tác platinum sẽ thu được các hợp chất amine bậc một, có nhóm –OH ở vị trí carbon β.

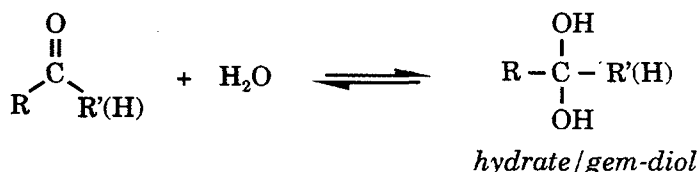




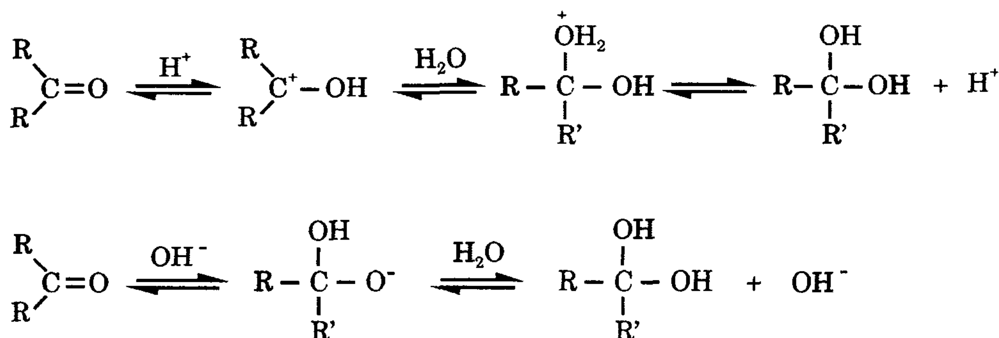
11.5.3 Phản ứng với các tác nhân ái nhân trên cơ sở oxygen

1- Phản ứng với nước

Khi hòa tan các aldehyde hay ketone vào nước, sẽ xảy ra phản ứng cộng hợp nước vào nhóm carbonyl, hình thành các hợp chất gọi là hydrate hay *gem*-diol (*gem* đi từ *geminus*, trong tiếng Latin có nghĩa là một đôi). Các hợp chất *gem*-diol của các aldehyde và ketone thường không được cô lập ra khỏi dung dịch vì rất không bền khi nguyên tử carbon lai hóa sp^3 liên kết trực tiếp với hai nhóm –OH.

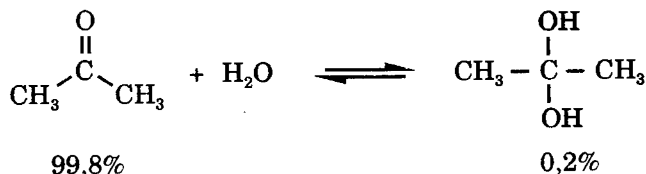


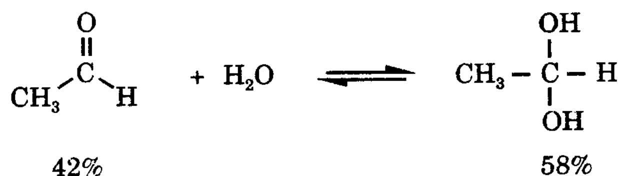
Do nước là tác nhân ái nhân yếu, phản ứng cộng hợp nước vào aldehyde và ketone xảy ra rất chậm. Phản ứng cộng hợp nước có thể được tăng tốc bằng cách sử dụng xúc tác, có thể sử dụng xúc tác acid hay xúc tác base. Cần lưu ý là xúc tác chỉ có tác dụng làm tăng tốc độ phản ứng, nhưng không có khả năng làm dịch chuyển vị trí cân bằng. Hay nói cách khác, xúc tác sử dụng không có ảnh hưởng lên lượng aldehyde hay ketone được chuyển hóa thành các hợp chất *gem*-diol ở trạng thái cân bằng. Cơ chế phản ứng cộng hợp nước vào các hợp chất carbonyl có mặt xúc tác acid hoặc xúc tác base có thể được tóm tắt như sau:

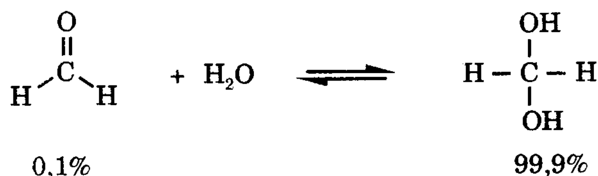


Mức độ tham gia phản ứng hydrate hóa của các aldehyde và ketone phụ thuộc vào bản chất của các gốc hydrocarbon liên kết với

nhóm carbonyl. Ví dụ ở vị trí cân bằng, chỉ có khoảng 0,2% acetone bị hydrate hóa, trong khi 99,9% formaldehyde bị hydrate hóa khi đạt vị trí cân bằng, 58% acetaldehyde chuyển hóa thành dạng hydrate hóa ở vị trí cân bằng.



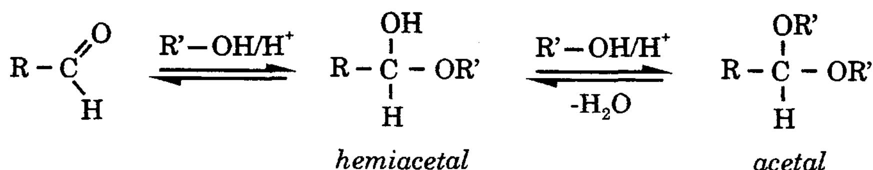




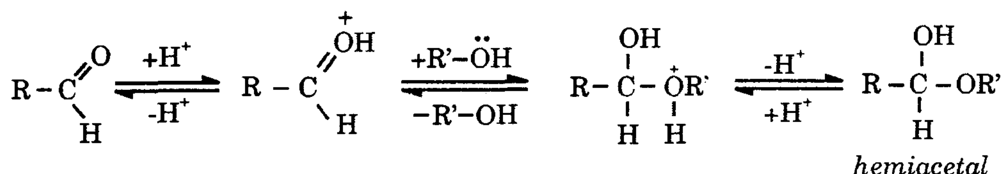
Thông thường, các hợp chất *gem*-diol không bền, dễ bị tách nước để trở thành các hợp chất carbonyl ban đầu. Một số trường hợp, ví dụ hợp chất *gem*-diol của chloral (CCl_3CHO), lại bền, có thể được phân lập ra khỏi dung dịch ở dạng tinh khiết, có nhiệt độ nóng chảy khoảng 57°C. Hợp chất chloral hydrate khi đun nóng tới 100°C sẽ phân hủy thành chloral và nước.

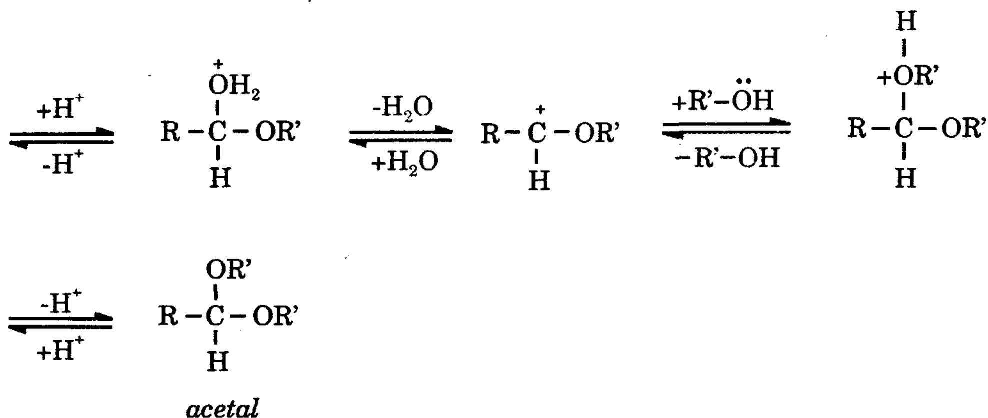
2- Phản ứng với alcohol

Tương tự như phản ứng cộng hợp nước vào các hợp chất carbonyl, các hợp chất alcohol cũng có khả năng tham gia phản ứng. Tùy thuộc vào các điều kiện cụ thể, phản ứng của aldehyde có thể thu được sản phẩm cộng hợp một lần, gọi là bán acetal (hemiacetal), hoặc sản phẩm cộng hợp hai lần, gọi là acetal. Phản ứng của ketone sẽ thu được sản phẩm bán ketal (hemiketal) hay ketal. Tương tự như nước, alcohol là các tác nhân ái nhân yếu, vì vậy cần sử dụng xúc tác. Thường sử dụng khí HCl khan làm xúc tác cho phản ứng này.

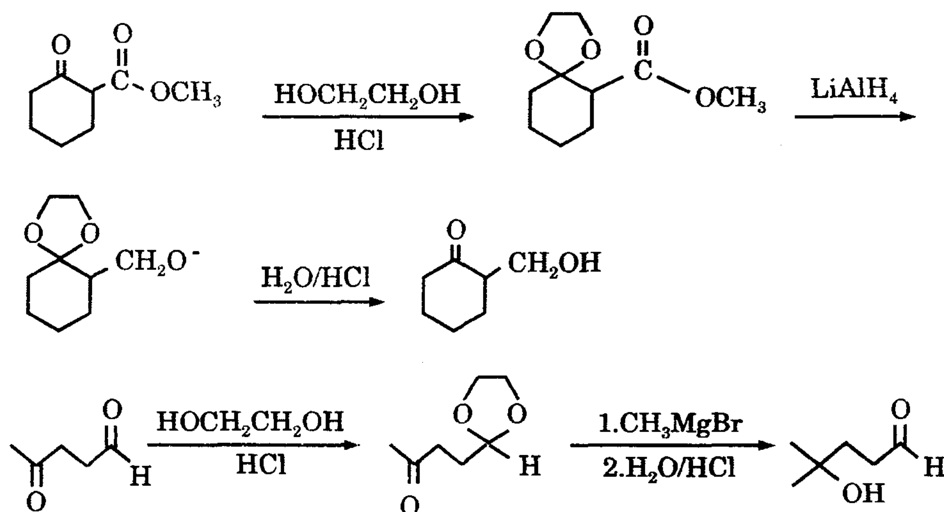


Cơ chế phản ứng có thể được tóm tắt như được trình bày dưới đây. Proton H^+ của acid tấn công vào nguyên tử oxygen giàu điện tử, hình thành cation trung gian. Do mật độ điện tích dương ở nguyên tử carbon của nhóm carbonyl tăng lên, khả năng tấn công của alcohol vào nhóm carbonyl sẽ tăng lên. Tiếp theo là giai đoạn giải phóng một proton, hình thành hợp chất bán acetal (hemiacetal). Do phản ứng được thực hiện trong môi trường acid, hợp chất bán acetal tồn tại ở trạng thái cân bằng với dạng proton hóa của nó. Sản phẩm trung gian được bền hóa bằng cách tách một phân tử nước, hình thành cation tương ứng. Sự tấn công của phân tử alcohol thứ hai vào trung tâm tích điện dương này hình thành sản phẩm acetal. Xúc tác base cũng có khả năng tăng tốc độ phản ứng cộng hợp alcohol vào nhóm carbonyl. Tuy nhiên trong trường hợp này, chỉ thu được sản phẩm bán acetal.





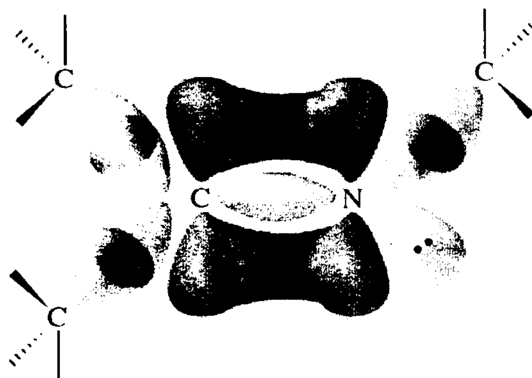
Phản ứng hình thành acetal thường được sử dụng để bảo vệ nhóm aldehyde hoặc ketone khi muốn thực hiện một chuyển hóa trên các nhóm chức khác cùng có mặt trong phân tử. Trong trường hợp này, người ta sử dụng ethylene glycol làm chất bảo vệ nhóm carbonyl. Trong trường hợp này, hợp chất acetal vòng được hình thành, với cơ chế xảy ra tương tự như được trình bày ở trên. Sau khi thực hiện phản ứng trên các nhóm chức khác, sử dụng phản ứng thủy phân trong môi trường acid để phục hồi các nhóm carbonyl.



11.5.4 Phản ứng với các tác nhân ái nhân trên cơ sở nitrogen

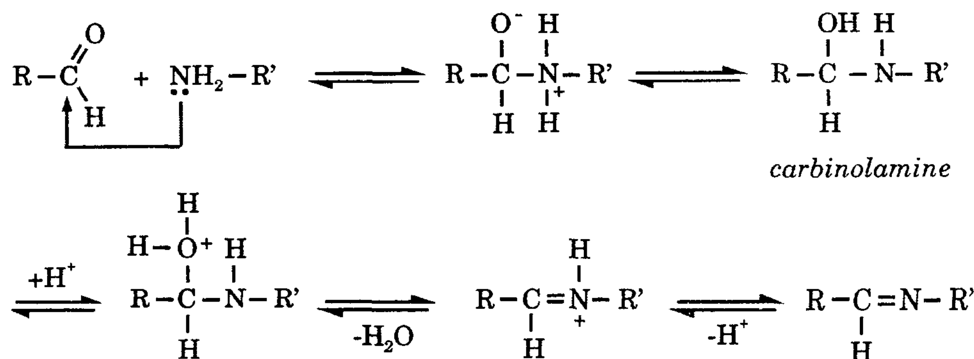
1- Phản ứng với các amine bậc một

Các hợp chất aldehyde hoặc ketone tham gia phản ứng với các amine bậc một, hình thành sản phẩm chứa nhóm chức C=N gọi là các hợp chất imine, hay còn gọi là các hợp chất shiff base. Cấu trúc điện tử của nhóm C=N tương tự như của nhóm C=O, trong đó nguyên tử oxygen được thay thế bằng nguyên tử nitrogen. Nguyên tử nitrogen trong nhóm C=N ở trạng thái lai hóa sp^2, một orbital lai hóa sp^2 tham gia xen phủ dọc theo trục với một orbital lai hóa sp^2 của nguyên tử carbon để hình thành liên kết σ C-N, một orbital sp^2 liên kết với một nhóm thế, và orbital sp^2 còn lại chứa một đôi điện tử không liên kết. Hai orbital p của nguyên tử nitrogen và carbon tham gia xen phủ về hai phía của trục liên kết, hình thành liên kết π (H.11.2).



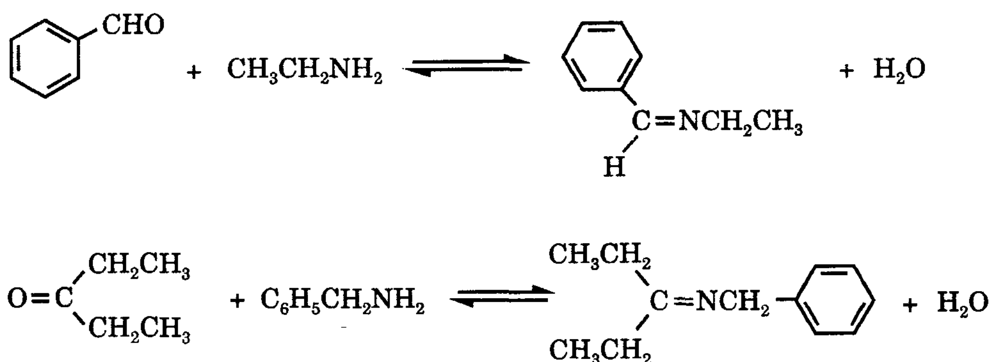
Hình 11.2 *Sự hình thành liên kết trong nhóm C=N của các shiff base*

Giai đoạn đầu của phản ứng là sự tấn công của đôi điện tử tự do trên nguyên tử nitrogen của amine vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbnonyl. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân thông thường, hình thành hợp chất trung gian đồng thời chứa anicn alkoxide và cation ammonium. Hợp chất trung gian này chuyển hóa nhanh thành sản phẩm trung gian bền hơn là carbinolamine. Phản ứng thường cần một lượng nhỏ acid làm xúc tác, giúp cho cân bằng chuyển dịch về phía tách nước từ hợp chất trung gian carbinolamine, sinh ra dạng proton hóa của imine. Cuối cùng là giai đoạn tách proton, hình thành sản phẩm imine. Tổng quát, phản ứng giữa các hợp chất amine và các hợp chất carbonyl bao gồm hai giai đoạn: cộng hợp ái nhân và tách loại.



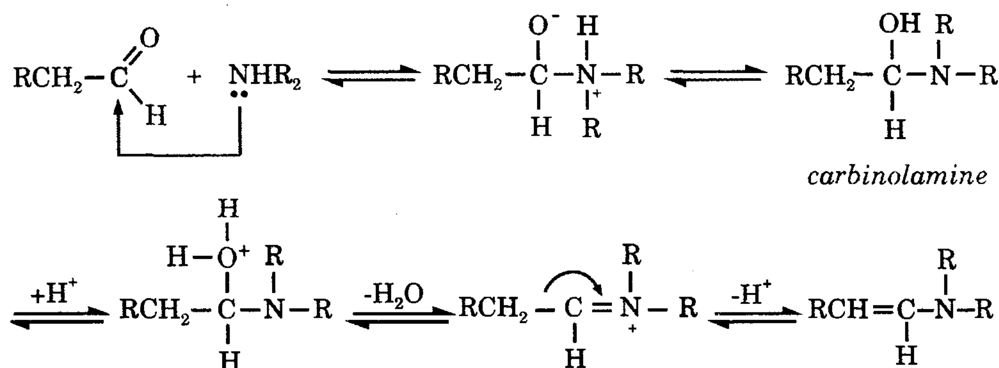
Mặc dù phản ứng được xúc tác bằng một lượng nhỏ acid, nhưng pH quá cao hoặc quá thấp đều làm giảm tốc độ phản ứng. Nếu pH quá

cao, hợp chất trung gian carbinolamine khó bị proton hóa để xúc tiến cho quá trình tách nước. Tuy nhiên, nếu pH quá thấp, hợp chất amine sẽ bị proton hóa thành dạng muối ammonium, không có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl. Thông thường, pH cần cho phản ứng giữa amine bậc một và hợp chất carbonyl vào khoảng 4,5.

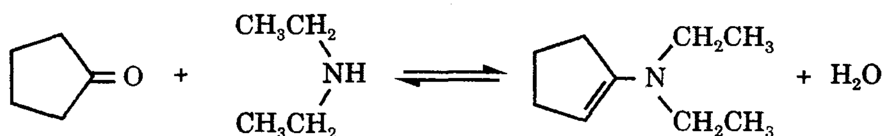


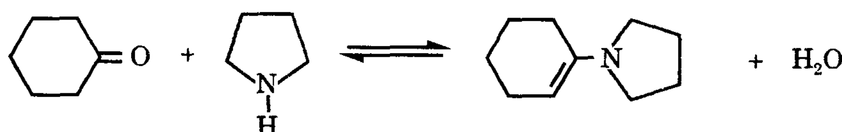
2- Phản ứng với các amine bậc hai

Giai đoạn đầu của phản ứng giữa hợp chất carbonyl và các amine bậc hai tương tự như ở trường hợp các amine bậc một: đôi điện tử tự do trên nguyên tử nitrogen của amine tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbonyl. Tuy nhiên ở giai đoạn sau, không còn proton trên nguyên tử nitrogen, nên hydrogen bị tách loại ra từ hợp chất trung gian carbonolamine là hydrogen ở carbon α. Phản ứng tách loại này cũng sẽ hình thành một liên kết đôi. Tuy nhiên khác với trường hợp amine bậc một (hình thành liên kết đôi C=N), liên kết đôi C=C được hình thành. Sản phẩm của phản ứng có chứa nhóm C=C–N, gọi là các hợp chất enamine.



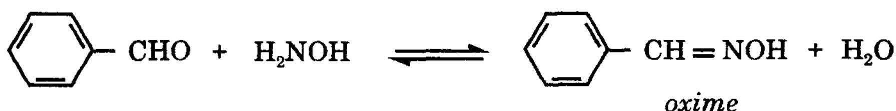
Ví dụ:



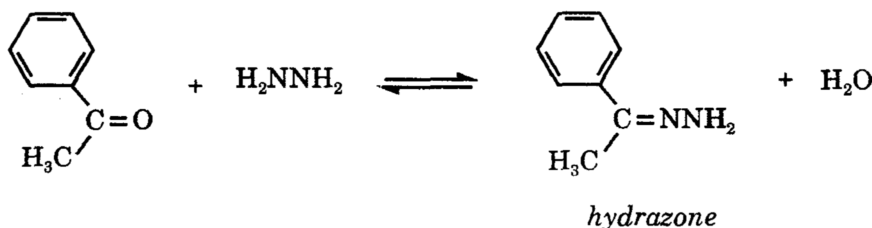


3- Phản ứng hình thành các dẫn xuất của imine

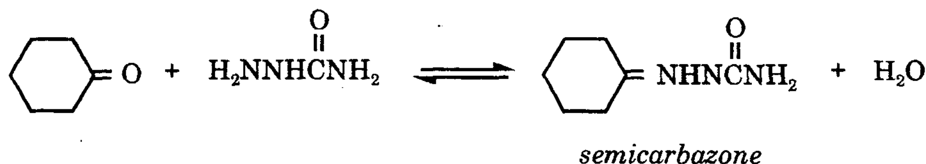
Các hợp chất aldehyde hay ketone có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất như hydroxylamine (NH_2OH), hydrazine (NH_2NH_2), semicarbazide ($NH_2NHCONH_2$). Cơ chế phản ứng xảy ra hoàn toàn tương tự như trường hợp các hợp chất amine bậc một khác. Phản ứng cũng hình thành sản phẩm có chứa nhóm C=N, tuy nhiên nguyên tử nitrogen không liên kết với các gốc alkyl mà liên kết với các nhóm chức khác nên gọi là các dẫn xuất của imine. Sản phẩm của phản ứng với hydroxylamine (NH_2OH) được gọi là oxime, sản phẩm của phản ứng với hydrazine (NH_2NH_2) được gọi là hydrazone, sản phẩm của phản ứng với semicarbazide ($NH_2NHCONH_2$) được gọi là semicarbazone.



oxime



hydrazone



semicarbazone

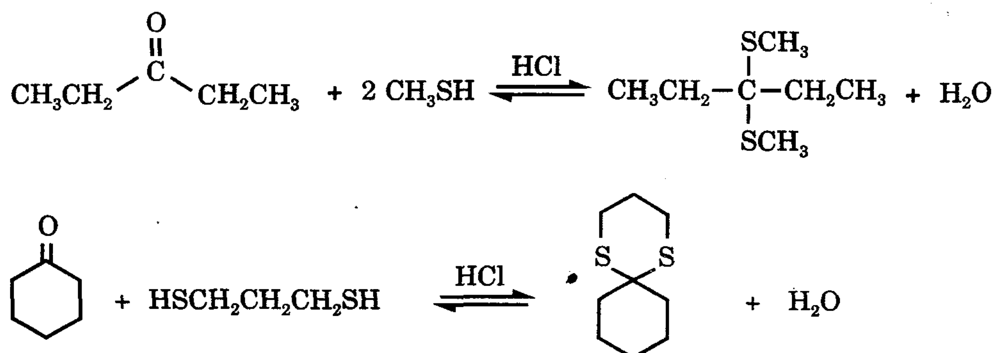
Các dẫn xuất của hydrazine, ví dụ phenylhydrazine, tham gia phản ứng với aldehyde hoặc ketone hình thành các sản phẩm phenylhydrazone tương ứng.



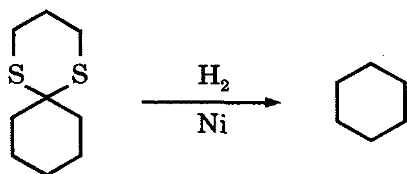
11.5.5 Phản ứng với các tác nhân ái nhân trên cơ sở lưu huỳnh

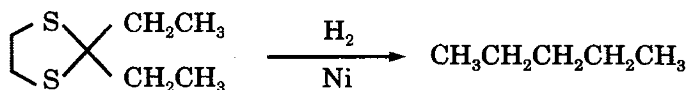
1- Phản ứng với các hợp chất thiol

Các hợp chất aldehyde hay ketone có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất thiol (RSH). Cơ chế phản ứng xảy ra hoàn toàn tương tự như trường hợp phản ứng giữa alcohol và hợp chất carbonyl, trong đó nguyên tử oxygen của alcohol được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh. Sản phẩm của phản ứng trong trường hợp dùng xúc tác acid được gọi là các hợp chất thioacetal nếu đi từ aldehyde, và hợp chất thioketal nếu đi từ ketone.



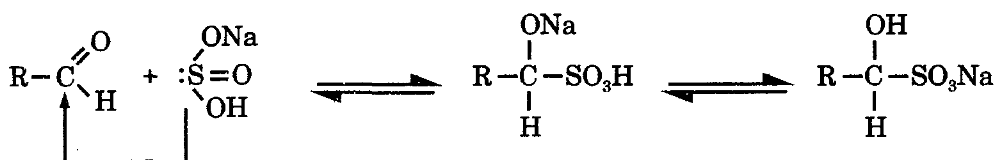
Các hợp chất thioacetal hay thioketal khi được hydro hóa với xúc tác Ni (xúc tác Raney), sẽ xảy ra phản ứng loại lưu huỳnh (phản ứng desulfur hóa), trong đó liên kết C–S được thay thế bằng các liên kết C–H. Đây là một trong những phương pháp để chuyển hóa nhóm carbonyl thành các nhóm methylene. Các phương pháp khác khử nhóm carbonyl thành nhóm methylene, bao gồm phương pháp khử Clemmensen và phương pháp khử Wolff-Kishner sẽ được trình bày ở các phần sau.



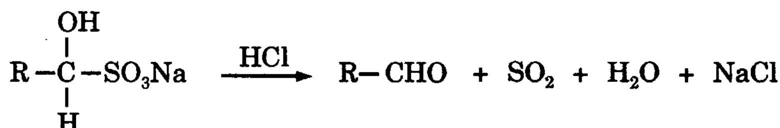


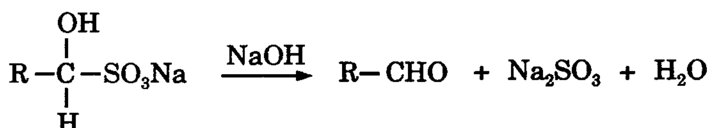
2- Phản ứng với $NaHSO_3$

Các hợp chất aldehyde hay ketone có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp với dung dịch $NaHSO_3$ bão hòa trong nước. Phản ứng xảy ra dễ dàng và không cần sử dụng xúc tác. Tuy nhiên, một số ketone chứa các nhóm thế có cấu trúc cồng kềnh không thuận lợi về mặt không gian sẽ khó tham gia phản ứng. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân, trong đó tác nhân ái nhân là nguyên tử lưu huỳnh. Cơ chế phản ứng có thể được tóm tắt như sau:



Sản phẩm của phản ứng là chất rắn, không tan và có khả năng kết tinh trong lượng thừa dung dịch $NaHSO_3$ bão hòa. Do phản ứng có tính chất thuận nghịch, sản phẩm cộng của phản ứng dễ dàng bị thủy phân trong môi trường acid, hoặc trong môi trường kiềm. Người ta sử dụng các tính chất này để tách các hợp chất carbonyl ra khỏi hỗn hợp với các hợp chất khác. Trước hết, xử lý hỗn hợp với dung dịch $NaHSO_3$ bão hòa, thu được chất rắn kết tinh là sản phẩm cộng của các hợp chất carbonyl với $NaHSO_3$. Sau đó, tách chất rắn ra khỏi hỗn hợp, và hoàn nguyên aldehyde hay ketone ban đầu bằng cách thủy phân trong môi trường acid hay môi trường base.

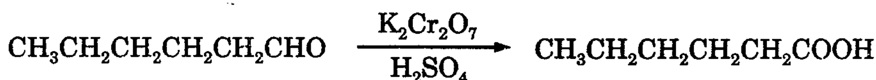




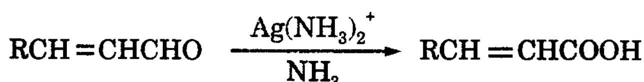
11.5.6 Phản ứng oxy hóa-khử

1- Phản ứng oxy hóa

Các aldehyde dễ dàng bị oxy hóa thành các acid tương ứng bằng các tác nhân như $KMnO_4$ trong môi trường kiềm, $K_2Cr_2O_7$ trong H_2SO_4. Phản ứng oxy hóa aldehyde thành acid thường xảy ra dễ hơn so với phản ứng oxy hóa alcohol bậc một thành acid. Ngoài ra, có thể oxy hóa aldehyde bằng tác nhân oxy hóa yếu như tác nhân Tollen $Ag(NH_3)_2^+/NH_3$. Các ketone thường bền với các tác nhân oxy hóa và phản ứng oxy hóa ketone ít có giá trị trong tổng hợp hữu cơ. Trong điều kiện thích hợp, phản ứng cắt mạch ketone xảy ra, hình thành các hợp chất carboxylic acid tương ứng. Phản ứng oxy hóa aldehyde thành carboxylic acid tương ứng có giá trị về mặt tổng hợp, đặc biệt là trong trường hợp điều chế các acid không no từ aldehyde không no tương ứng. Trong trường hợp này, phải sử dụng tác nhân Tollen $Ag(NH_3)_2^+/NH_3$, do tác nhân này không có khả năng phản ứng với liên kết đôi C=C.



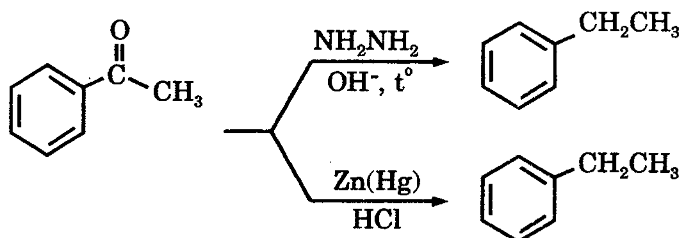




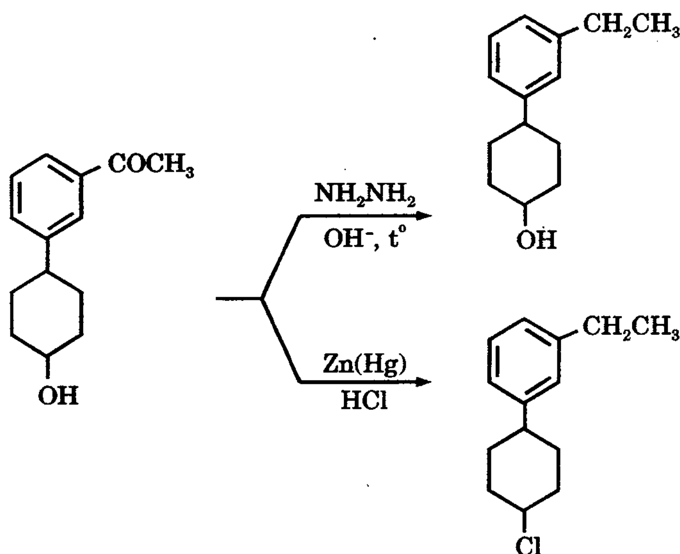
2- Phản ứng khử thành hydrocarbon

Các hợp chất aldehyde và ketone có thể được khử thành hydrocarbon theo hai cách khác nhau. Khi đun nóng aldehyde hoặc ketone với hỗn hợp hydrazine (NH_2NH_2) và kiềm, nhóm carbonyl được

chuyển hóa thành nhóm methylene tương ứng. Phản ứng khử hợp chất carbonyl thành hydrocarbon trong trường hợp này được gọi là phản ứng khử Wolff-Kishner. Nếu sử dụng tác nhân khử là Zn trong HCl với sự có mặt của Hg, cũng thu được các hợp chất hydrocarbon tương ứng, gọi là phương pháp khử Clemmensen. Trong nhiều trường hợp, có thể sử dụng một trong hai, hoặc cả hai phương pháp để điều chế các dẫn xuất hydrocarbon từ hợp chất carbonyl.

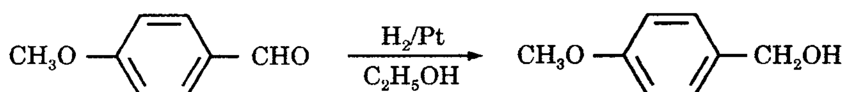


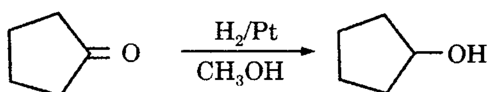
Tuy nhiên trong một số trường hợp, chỉ được sử dụng một trong hai phương pháp, tùy vào bản chất của hợp chất carbonyl. Khi hợp chất carbonyl có các nhóm thế không bền trong môi trường base, có thể sử dụng tác nhân khử là Zn trong HCl với sự có mặt của Hg. Ngược lại, khi hợp chất carbonyl có các nhóm thế không bền trong môi trường acid, có thể sử dụng tác nhân khử là hydrazine NH_2NH_2 trong kiềm. Ví dụ khi tiến hành khử hợp chất sau đây, nếu sử dụng phương pháp khử Clemmensen thì sẽ xảy ra phản ứng thế nhóm –OH bằng nhóm –Cl, do đó thu được sản phẩm khác với trường hợp sử dụng phương pháp khử Wolff-Kishner.



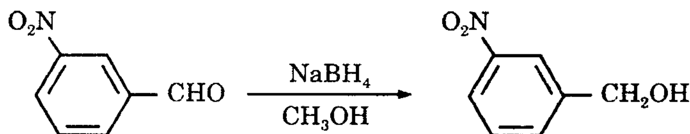
3- Phản ứng khử thành alcohol

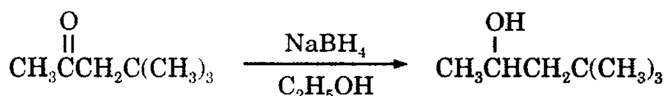
Khi có mặt các tác nhân khử như $LiAlH_4$ hay $NaBH_4$, hoặc trong điều kiện hydro hóa xúc tác, các hợp chất aldehyde hoặc ketone sẽ bị khử thành các alcohol bậc một và alcohol bậc hai tương ứng. Một trong những phương pháp tiện lợi nhất là hydro hóa xúc tác, do xúc tác có thể được tách ra khỏi hỗn hợp sản phẩm dễ dàng bằng phương pháp lọc, sau đó sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp chưng cất. Xúc tác sử dụng cho quá trình này là Pt, Pd, Ni, Ru... tương tự như phản ứng hydro hóa xúc tác vào liên kết đôi C=C, tuy nhiên cần phải sử dụng điều kiện khắc nghiệt hơn do phản ứng xảy ra chậm hơn.





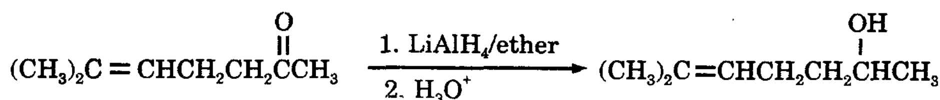
Nhiều tác nhân khử có khả năng khử nhóm carbonyl thành alcohol tương ứng, tuy nhiên trong phòng thí nghiệm, $NaBH_4$ và $LiAlH_4$ được sử dụng nhiều nhất. Trong đó $NaBH_4$ mặc dù có hoạt tính kém hơn $LiAlH_4$ nhưng an toàn và dễ sử dụng hơn. Phản ứng khử với $NaBH_4$ có thể sử dụng trong dung môi alcohol hoặc nước.



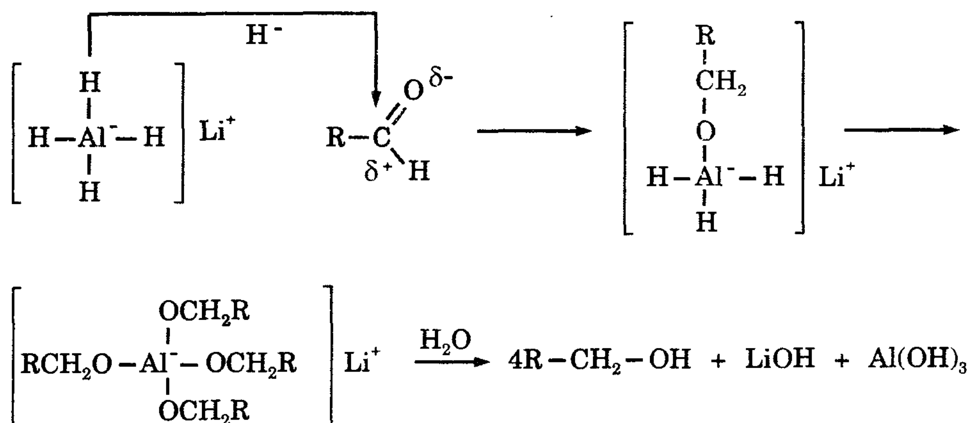


$LiAlH_4$ có hoạt tính mạnh hơn, tuy nhiên khó sử dụng và nguy hiểm hơn do phản ứng mạnh với nước hoặc alcohol và phân hủy gây nổ khi được đun nóng đến nhiệt độ khoảng 120°C. Thông thường phản ứng khử hợp chất carbonyl bằng $LiAlH_4$ được thực hiện trong dung

môi ether khan hoặc tetrahydrofuran (THF), sau đó là giai đoạn thủy phân trong môi trường acid để thu các hợp chất alcohol tương ứng. Cả hai tác nhân khử $NaBH_4$ và $LiAlH_4$ đều không có khả năng khử liên kết đôi C=C, do đó được sử dụng khi cần điều chế các hợp chất alcohol không no.



Cơ chế phản ứng khử hợp chất carbonyl bằng tác nhân $LiAlH_4$ có thể được tóm tắt như sau: ở giai đoạn đầu của phản ứng, tác nhân $LiAlH_4$ đóng vai trò nhường anion hydride (hydrua) H^-, đây là tác nhân ái nhân tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbonyl. Cả bốn nguyên tử hydrogen trên tác nhân $LiAlH_4$ đều có khả năng tham gia phản ứng với bốn phân tử carbonyl. Thủy phân sản phẩm trung gian với sự xúc tiến của acid, sẽ thu được alcohol tương ứng. Lượng thừa $LiAlH_4$ cũng sẽ bị phân hủy dưới tác dụng của nước.

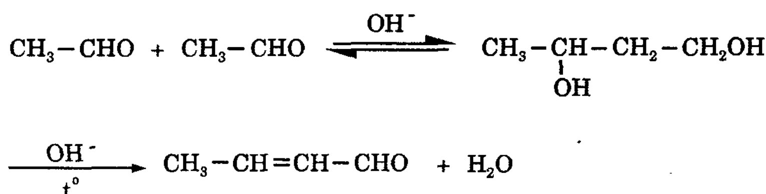


11.5.7 Phản ứng aldol hóa

1- Phản ứng aldol hóa của hai phân tử carbonyl như nhau

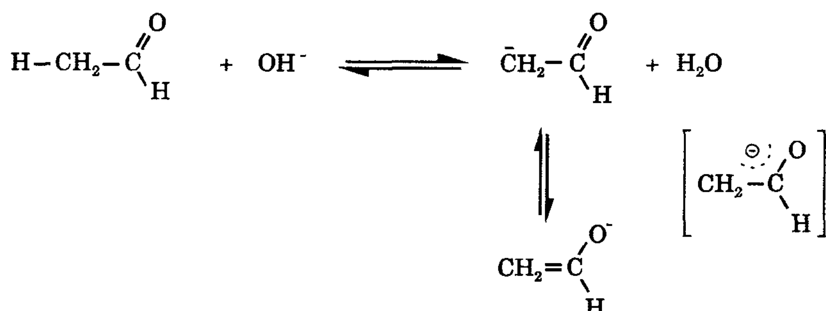
Trong môi trường base như NaOH, Na_2CO_3, KOH... các hợp chất aldehyde hay ketone có nguyên tử hydrogen ở carbon α có khả năng phản ứng với nhau, gọi là phản ứng aldol hóa. Sản phẩm đầu tiên của

phản ứng aldol hóa là các hợp chất β-hydroxyl aldehyde, là hợp chất tạp chức chứa nhóm chức alcohol và nhóm aldehyde. Do đó phản ứng này có tên gọi là aldol hóa (*aldehyde* + *alcohol*). Tuy nhiên sản phẩm β-hydroxyl aldehyde trong điều kiện phản ứng sẽ tách nước, hình thành các hợp chất aldehyde không no có liên kết đôi C=C liên hợp với nhóm carbonyl.



Cơ chế phản ứng aldol hóa gồm ba giai đoạn, có thể tóm tắt như sau:

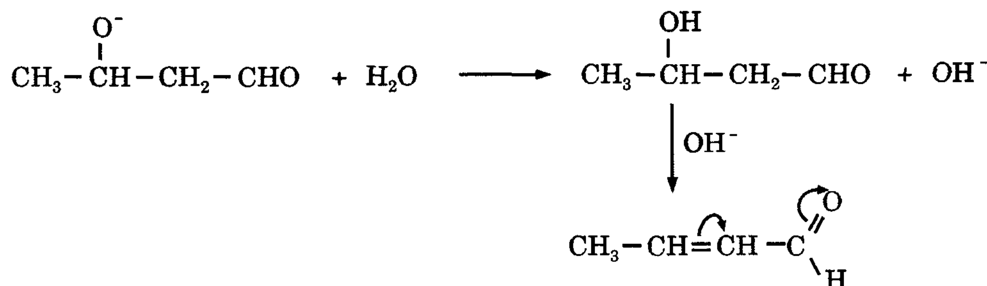
Giai đoạn tạo carbanion: dưới tác dụng của base (OH^-), nguyên tử hydrogen của carbon α của aldehyde bị tách ra, hình thành carbanion tương ứng. Nguyên nhân của điều này là nguyên tử hydrogen ở carbon α của aldehyde có tính acid, do tác dụng hút điện tử của nhóm carbonyl và do điện tích âm của carbanion sinh ra được giải toả. Cần lưu ý các nguyên tử hydrogen ở các vị trí β, γ... không có tính chất này.



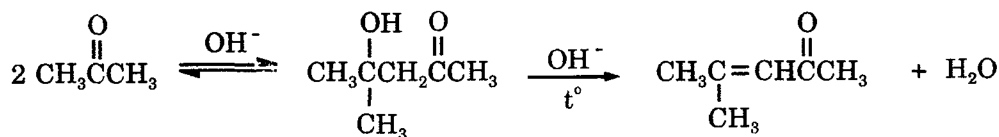
Giai đoạn cộng hợp ái nhân: carbanion sinh ra là tác nhân ái nhân mạnh, sẽ tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbonyl trên phân tử aldehyde thứ hai. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân thông thường, hình thành anion alkoxide.

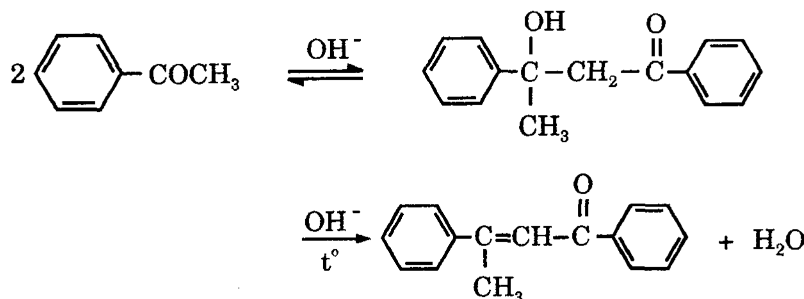


Giai đoạn proton hóa và tách nước: anion alkoxide có tính base mạnh, sẽ tách một proton từ phân tử nước, hình thành sản phẩm β-hydroxyl aldehyde. Trong điều kiện phản ứng, phản ứng tách nước xảy ra dễ dàng, hình thành sản phẩm aldehyde không no bền do hiệu ứng liên hợp giữa nhóm carbonyl và nhóm C=C.



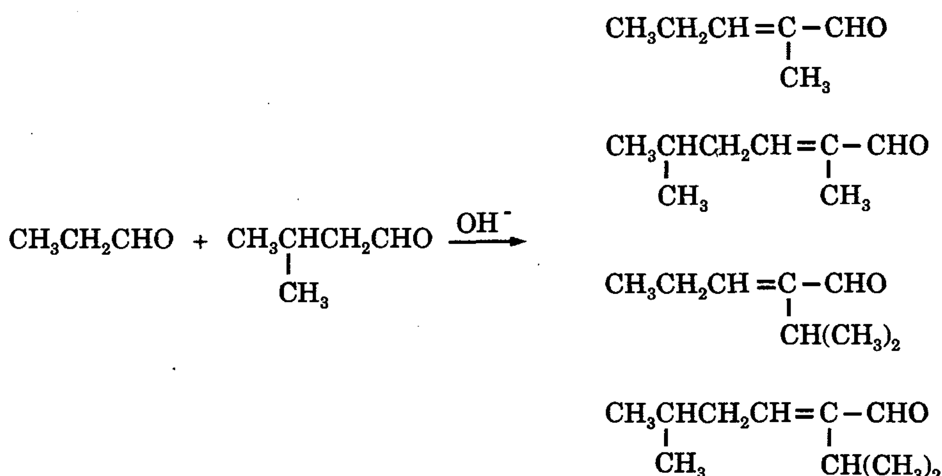
Phản ứng aldol hóa của ketone xảy ra với tốc độ chậm hơn trường hợp aldehyde, và cho hiệu suất thấp hơn. Nguyên nhân của điều này là do nhóm carbonyl trong ketone kém hoạt động hơn so với trong trường hợp aldehyde. Ngoài ra, hiệu ứng không gian của các nhóm thế trong ketone cũng góp phần làm giảm khả năng phản ứng. Cơ chế phản ứng aldol hóa của ketone xảy ra tương tự như trường hợp aldehyde. Sản phẩm cuối cùng của phản ứng là những hợp chất carbonyl không no, có nhóm C=C liên hợp với nhóm carbonyl.



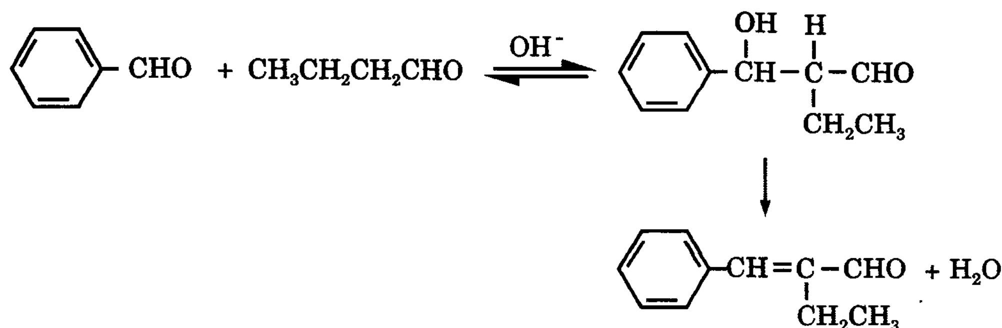


2- Phản ứng aldol hóa của hai phân tử carbonyl khác nhau

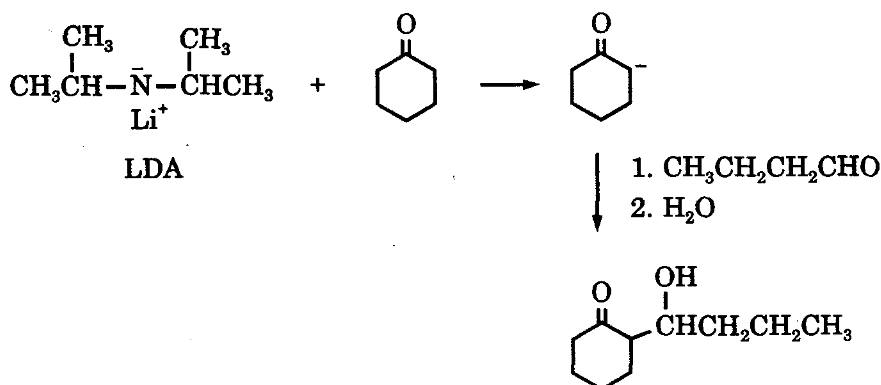
Phản ứng aldol hóa giữa hai phân tử carbonyl khác nhau được gọi là phản ứng aldol hóa chéo (*crossed aldol, mixed aldol*). Thông thường, phản ứng aldol hóa chéo có khả năng hình thành bốn sản phẩm khác nhau: hai sản phẩm hình thành do các phân tử carbonyl tự phản ứng với nhau, và hai sản phẩm hình thành do một trong hai carbonyl đóng vai trò hình thành carbanion và cộng hợp ái nhân vào nhóm carbonyl còn lại. Do hình thành một hỗn hợp nhiều sản phẩm khác nhau, và các sản phẩm này có các thông số vật lý gần giống nhau nên rất khó tách chúng ra khỏi nhau, phản ứng aldol hóa chéo thường không có giá trị về mặt tổng hợp hữu cơ.



Trong một số trường hợp, phản ứng aldol hóa chéo xảy ra theo hướng ưu tiên hình thành một sản phẩm chính. Ví dụ một trong hai hợp chất carbonyl không chứa nguyên tử hydrogen α, hợp chất này không thể đóng vai trò hình thành carbanion dưới tác dụng của base mà chỉ có khả năng đóng vai trò là tác chất carbonyl. Trong trường hợp này, vẫn có khả năng hình thành hai sản phẩm aldol hóa, do phân tử carbonyl có hydrogen α vẫn có khả năng tự phản ứng với nhau. Có thể khống chế quá trình phản ứng để thu một sản phẩm chính bằng cách sử dụng dư hợp chất carbonyl không chứa nguyên tử hydrogen α. Thông thường trong thực nghiệm, phản ứng được tiến hành bằng cách cho từ từ hợp chất carbonyl có nguyên tử hydrogen α vào hỗn hợp của base và hợp chất carbonyl không chứa nguyên tử hydrogen α.



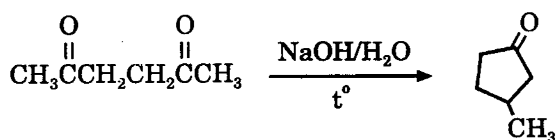
Trong trường hợp cả hai phân tử carbonyl đều chứa nguyên tử hydrogen α, có thể khống chế quá trình để thu được một sản phẩm chính bằng cách sử dụng một base mạnh, ví dụ lithinium diisopropylamide (LDA). Đây là một base mạnh, nhưng có tính ái nhân yếu do ảnh hưởng của hiệu ứng không gian từ các nhóm thế cồng kềnh trong phân tử. Phản ứng được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất carbonyl thứ nhất với LDA. Do LDA là một base rất mạnh, toàn bộ hợp chất carbonyl được chuyển hóa về dạng enolate và không có khả năng xảy ra phản ứng aldol hóa giữa chúng với nhau. Sau đó hợp chất carbonyl thứ hai được cho từ từ vào hỗn hợp phản ứng, phản ứng aldol chéo sẽ xảy ra và hạn chế được các phản ứng phụ không mong muốn.

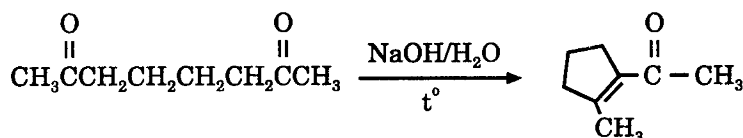


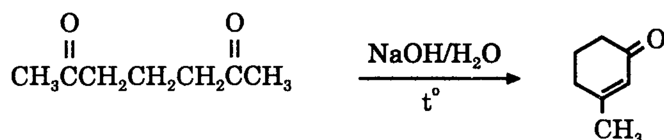
3- Phản ứng aldol hóa nội phân tử

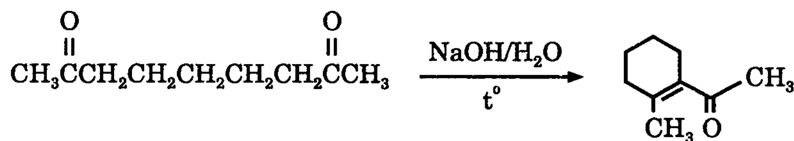
Phản ứng aldol hóa có thể xảy ra ngay trong cùng một phân tử nếu có hai nhóm carbonyl trong phân tử ở vị trí thích hợp. Phản ứng aldol hóa nội phân tử xảy ra theo cơ chế tương tự như các phản ứng

aldol hóa khác, trong đó tác nhân sinh carbanion và tác nhân carbonyl đều ở trong cùng một phân tử. Sản phẩm của phản ứng aldol hóa nội phân tử là các hợp chất dạng vòng. Do các vòng năm, sáu cạnh thường bền hơn các vòng ba, bốn hay bảy cạnh, phản ứng aldol hóa nội phân tử sẽ xảy ra theo hướng ưu tiên hình thành các vòng năm hay sáu cạnh. Ví dụ phản ứng aldol hóa nội phân tử của các hợp chất 1,4-diketone sẽ cho sản phẩm vòng năm cạnh thay vì vòng ba cạnh, phản ứng của 1,6-diketone cũng cho sản phẩm vòng năm cạnh thay vì bảy cạnh, phản ứng của 1,5- hay 1,7-diketone cho sản phẩm vòng sáu cạnh.



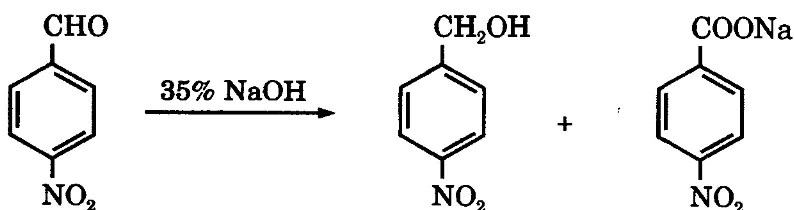


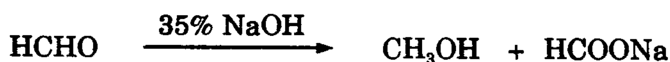




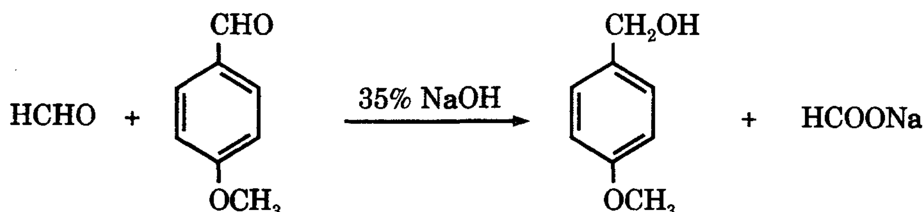
11.5.8 Phản ứng Cannizzaro

Khi có mặt base mạnh, các hợp chất aldehyde không có nguyên tử hydrogen α không có khả năng tham gia phản ứng aldol hóa, nhưng có khả năng tham gia phản ứng tự oxy hóa-tự khử, gọi là phản ứng Cannizzaro. Sản phẩm của phản ứng Cannizzaro là hỗn hợp alcohol và carboxylic acid tương ứng từ quá trình tự khử và tự oxy hóa. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi nước hay alcohol ở nhiệt độ phòng, với sự có mặt của NaOH.

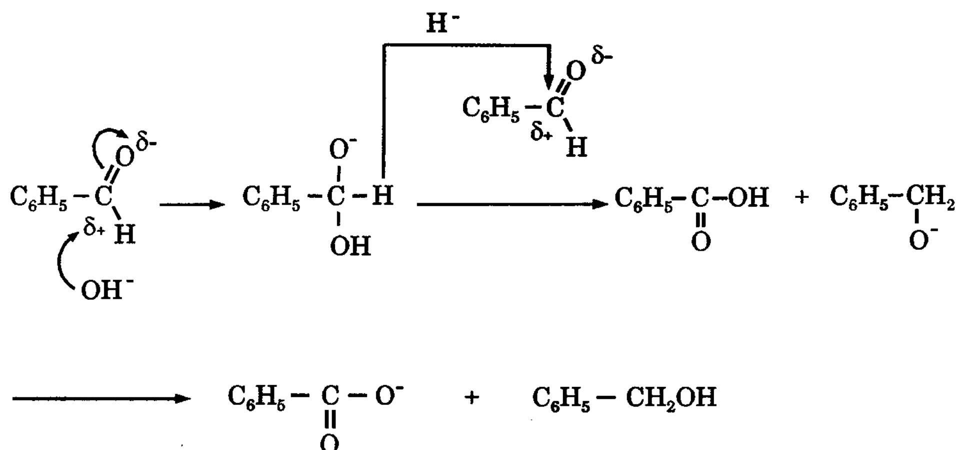




Thông thường, một hỗn hợp hai aldehyde khi tham gia phản ứng Cannizzaro có khả năng hình thành bốn sản phẩm, trong đó có hai sản phẩm alcohol do quá trình khử, và hai sản phẩm carboxylic acid do quá trình oxy hóa. Tuy nhiên, nếu một trong hai aldehyde ban đầu là formaldehyde, luôn luôn xảy ra phản ứng oxy hóa formaldehyde thành formic acid, kèm theo quá trình khử aldehyde thứ hai thành alcohol tương ứng.

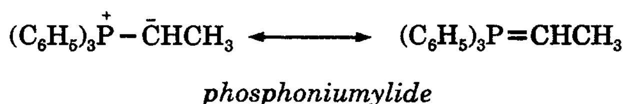


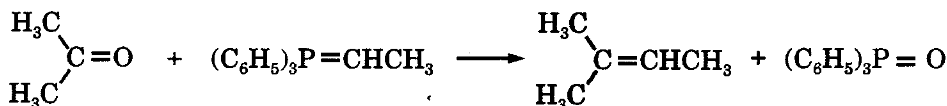
Cơ chế của phản ứng được mô tả qua trường hợp phản ứng Cannizzaro của benzaldehyde. Ở giai đoạn đầu, anion OH^- tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbonyl, hình thành anion alkoxide trung gian. Giai đoạn thứ hai là sự dịch chuyển anion hydride (hydrua) H^- từ anion alkoxide trung gian sang phân tử aldehyde thứ hai. Anion H^- tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm carbonyl. Sản phẩm của quá trình này là một carboxylic acid và một anion alkoxide. Do anion alkoxide có tính base mạnh, sẽ xảy ra sự chuyển proton từ phân tử acid sang anion alkoxide, hình thành sản phẩm alcohol tương ứng.

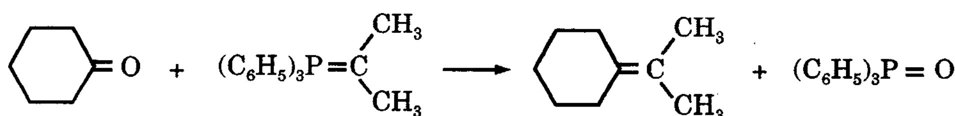


11.5.9 Phản ứng Wittig

Phản ứng Wittig là phản ứng giữa các hợp chất aldehyde và ketone với dẫn xuất phosphonium ylide. Hợp chất ylide là hợp chất có hai trung tâm tích điện trái dấu ở trên hai nguyên tử kề nhau trong phân tử, thường được viết dưới dạng có chứa nhóm P=C trong phân tử. Sản phẩm của phản ứng Wittig là các hợp chất alkene có mạch carbon phức tạp hơn mạch carbon của hợp chất carbonyl ban đầu, tương tự như sự trao đổi hai nhóm C=O và P=C ở hai phân tử tác chất cho nhau.







Tác chất phosphonium ylide cần thiết cho phản ứng Wittig được điều chế dễ dàng bằng phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử của một dẫn xuất halogen bậc một có số nguyên tử carbon mong muốn với

triphenylphosphine, $P(C_6H_5)_3$). Triphenylphosphine là tác nhân ái nhân mạnh, do đó phản ứng xảy ra dễ dàng. Sản phẩm của phản ứng có trung tâm mang điện tích dương trên nguyên tử phosphonium. Do đó nguyên tử hydrogen trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với phosphonium có tính acid, sẽ bị tách ra dưới tác dụng của một base mạnh như butyl lithinium. Do đó, có thể xem như đây là phương pháp điều chế alkene từ các hợp chất carbonyl và các dẫn xuất alkyl halide (halogenua).

$$CH_3CH_2-Br \xrightarrow[S_N2]{(C_6H_5)_3P} (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-CH_2CH_3\ Br^- \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2\bar{C}H_2\overset{+}{Li}} (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\bar{C}HCH_3$$

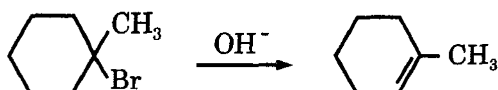
Khi có hai quy trình điều chế các hợp chất alkene từ hợp chất carbonyl và dẫn xuất halogen, nên sử dụng quy trình trong đó dẫn xuất alkyl halide (halogen) ít bị cản trở về mặt không gian nhất. Cần lưu ý phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử bị ảnh hưởng nhiều bởi yếu tố không gian. Ví dụ để điều chế 3-ethyl-3-hexene, nên sử dụng quy trình bắt đầu từ dẫn xuất alkyl halide ngắn nhất là 1-bromopropane thay vì 3-bromopentane.

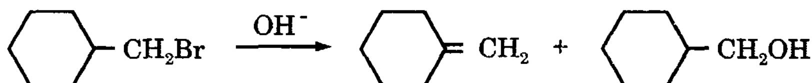
$$H_3CH_2C-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2CH_3 + (C_6H_5)_3P{=}CHCH_2CH_3 \longrightarrow CH_3CH_2\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{C}{=}CHCH_2CH_3$$

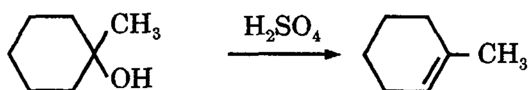
$$H_3CH_2C-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H + (C_6H_5)_3P{=}C(CH_2CH_3)_2 \not\longrightarrow CH_3CH_2\underset{\underset{CH_2CH_3}{|}}{C}{=}CHCH_2CH_3$$

Phản ứng Wittig có tính chọn lọc cao, vì vậy được sử dụng để điều chế alkene trong một số trường hợp không thể sử dụng các phương pháp khác. Ví dụ trong trường hợp cần điều chế methylenecyclohexane, phản ứng Wittig cho độ chọn lọc cao nhất, trong khi các phương pháp khác cho nhiều sản phẩm phụ.



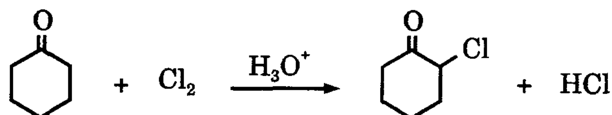


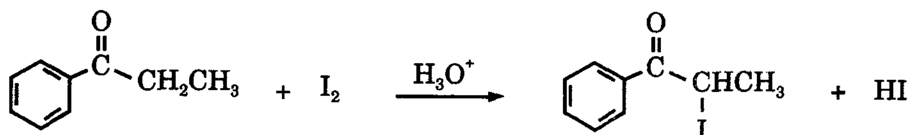


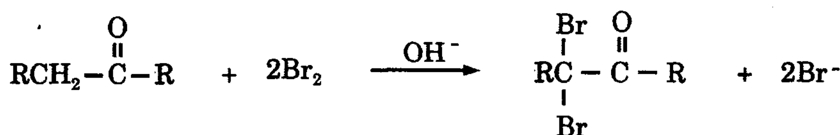


11.5.10 Phản ứng halogen hóa vào carbon α

Nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α so với nhóm carbonyl có khả năng bị thay thế bằng một hay nhiều nguyên tử halogen, tuỳ thuộc vào điều kiện phản ứng. Khi Br_2, Cl_2 hay I_2 được cho vào dung dịch aldehyde hay ketone trong môi trường acid, thường chỉ một nguyên tử hydrogen ở carbon α bị thay thế bằng nguyên tử halogen. Khi thực hiện phản ứng trong môi trường base với một lượng dư halogen, tất cả các nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α đều bị thay thế bằng halogen.

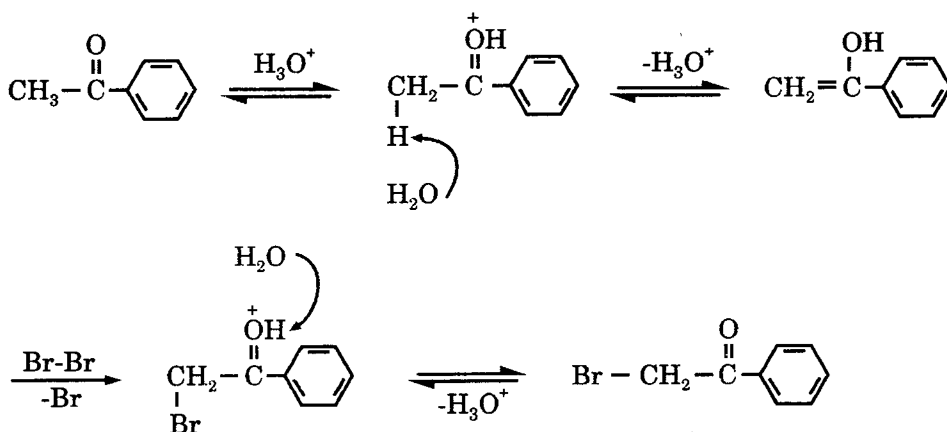




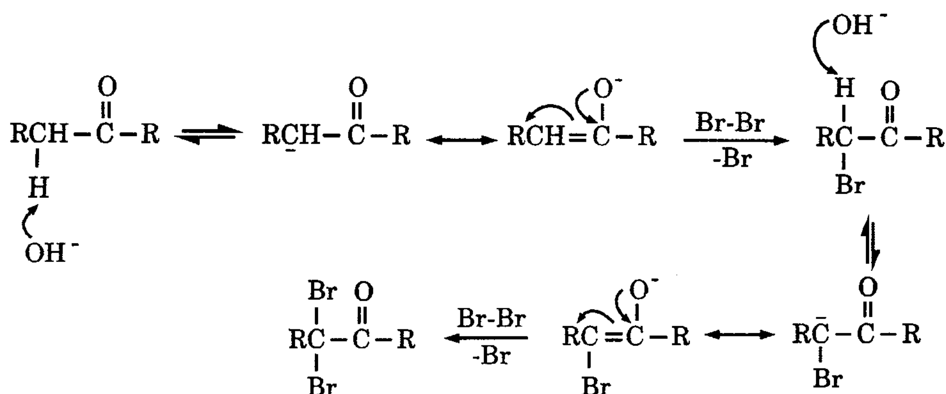


Trong môi trường base, vẫn xảy ra quá trình thế một nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α, sau đó phản ứng thay thế nguyên tử hydrogen thứ hai tiếp tục xảy ra. Trong điều kiện này, phản ứng thế nguyên tử hydrogen thứ hai xảy ra dễ dàng hơn so với trường hợp nguyên tử hydrogen thứ nhất. Ngược lại, khi tiến hành phản ứng trong môi trường acid, phản ứng thế nguyên tử hydrogen thứ hai xảy ra khó khăn hơn nhiều so với trường hợp nguyên tử hydrogen thứ nhất. Điều này có thể được giải thích dựa trên cơ chế phản ứng trong môi trường acid và trong môi trường base.

• *Phản ứng trong môi trường acid:* phản ứng xảy ra qua giai đoạn tạo hợp chất enol trung gian dưới tác dụng của dung dịch acid. Phân tử nước đóng vai trò một base có tác dụng tách proton ở vị trí carbon α. Sau đó là giai đoạn cộng một nguyên tử halogen vào vị trí carbon α của liên kết đôi C=C theo cơ chế cộng hợp ái điện tử. Cuối cùng là giai đoạn tách proton hình thành sản phẩm thế.

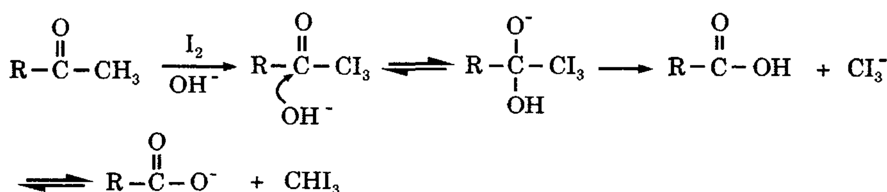


• *Phản ứng trong môi trường base:* base có tác dụng tách proton ở vị trí carbon α, hình thành hợp chất trung gian là enolate anion. Tiếp theo là giai đoạn cộng hợp ái điện tử một nguyên tử halogen vào vị trí carbon α của liên kết đôi C=C, hình thành sản phẩm thế một nguyên tử halogen. Các quá trình này tiếp tục diễn ra cho đến khi tất cả nguyên tử hydrogen ở vị trí α đều bị thay thế.



Người ta nhận thấy tốc độ phản ứng không phụ thuộc nhiều vào bản chất halogen. Như vậy giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn hình thành các hợp chất dạng enol. Theo cơ chế phản ứng trình bày ở trên, khi thực hiện phản ứng trong môi trường base, sau khi nguyên tử hydrogen thứ nhất được thay thế, tính acid của nguyên tử hydrogen thứ hai tăng lên do hiệu ứng hút điện tử của halogen. Vì vậy, nguyên tử hydrogen thứ hai dễ bị tách hơn, và phản ứng hình thành enol xảy ra dễ dàng hơn. Kết quả là tất cả các nguyên tử hydrogen ở vị trí α đều bị thay thế. Ngược lại khi tiến hành phản ứng trong môi trường acid, sau khi nguyên tử hydrogen thứ nhất được thay thế, do ảnh hưởng của hiệu ứng hút điện tử, mật độ điện tử trên nguyên tử oxygen của nhóm carbonyl giảm xuống, khả năng proton hóa giảm xuống, và phản ứng hình thành enol xảy ra khó khăn hơn.

Riêng trường hợp methyl ketone, khi thực hiện phản ứng halogen hóa trong điều kiện dư tác nhân halogen trong môi trường base, phản ứng thế ba nguyên tử hydrogen của nhóm methyl bằng ba nguyên tử halogen xảy ra. Trong môi trường base, sản phẩm thế bị gãy mạch, hình thành sản phẩm haloform và carboxylic acid. Phản ứng này được gọi là phản ứng haloform. Phản ứng iodoform thường được sử dụng để nhận biết các hợp chất methyl ketone, do sản phẩm CHI_3 là chất rắn màu vàng nhạt, ít tan trong nước và có mùi đặc trưng. Trong một số trường hợp, phản ứng haloform còn được sử dụng để điều chế carboxylic acid từ methyl ketone.



11.6 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA HỢP CHẤT ALDEHYDE VÀ KETONE

Aldehyde đơn giản nhất, formaldehyde là chất khí có mùi xốc đặc trưng rất khó chịu. Từ formaldehyde, có thể sản xuất ra các loại nhựa phenolformaldehyde có giá trị sử dụng cao. Formaldehyde có tính chất sát trùng ngay cả ở nồng độ thấp, vì vậy được sử dụng trong việc bảo quản xác ướp động vật, dùng trong công nghiệp thuộc da. Ngoài ra formaldehyde còn là hợp chất trung gian trong công nghiệp sản xuất phẩm nhuộm, sản xuất chất nổ hay sản xuất dược phẩm. Acetaldehyde cũng có khả năng trùng ngưng với phenol hay amine tạo thành các loại nhựa có giá trị sử dụng cao. Đặc biệt, acetaldehyde là nguồn nguyên liệu để tổng hợp nhiều hóa chất quan trọng như acetic acid, anhydride acetic, ethanol. Dẫn xuất quan trọng của acetaldehyde là chloral được sử dụng trong quá trình sản xuất thuốc trừ sâu DDT.

Một hợp chất carbonyl rất thông dụng khác là acetone. Acetone trong công nghiệp được sản xuất từ quá trình dehydro hóa isopropanol hoặc quá trình oxy hóa cumene thành phenol và acetone. Acetone là chất lỏng không màu, tan vô hạn trong nước và có khả năng hòa tan tốt nhiều chất hữu cơ khác nhau, kể cả một số hợp chất polymer. Acetone được sử dụng làm dung môi trong sản xuất tơ nhân tạo, thuốc súng không khói hay dung môi pha sơn, mực in. Ngày nay có thể nói acetone là một trong những dung môi thông dụng nhất và được sử dụng nhiều nhất trong nhiều lĩnh vực khác nhau. Acetone còn là nguyên liệu trung gian dùng trong sản xuất thủy tinh hữu cơ, sản xuất một số loại dược phẩm hay một số hương liệu cũng như nhiều hợp chất hữu cơ khác.

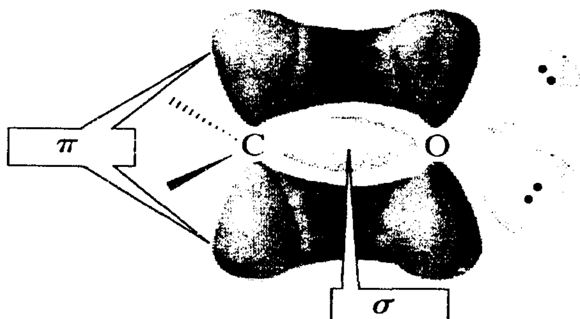
Rất nhiều hợp chất aldehyde hay ketone khác có giá trị sử dụng cao. Ví dụ benzaldehyde là nguyên liệu trung gian trong các quá trình tổng hợp thuốc nhuộm, tổng hợp hương liệu và tổng hợp dược phẩm. Cyclohexanone được sử dụng trong quá trình sản xuất sợi nylon-6 hay nylon-6,6. Acetophenone cũng là nguyên liệu trung gian trong sản xuất nhiều loại thuốc nhuộm hay dược phẩm. Benzophenone được sử dụng làm chất cảm quang trong quá trình quang hóa. Nhiều hợp chất carbonyl có nguồn gốc từ thiên nhiên như geralnial, neral, cytronellal, vaniline... có mùi thơm đặc trưng dễ chịu, thường được sử dụng trong công nghệ sản xuất hương liệu.

Chương 12

CÁC HỢP CHẤT CARBOXYLIC ACID

12.1 CẤU TẠO CHUNG

Carboxylic acid là tên gọi chung của những hợp chất hữu cơ chứa nhóm carboxyl $-C(=O)-O-H$ (-COOH) trong phân tử. Carboxylic acid đơn giản nhất có một nguyên tử carbon là formic acid, có công thức là HCOOH. Nguyên tử carbon của nhóm –COOH ở trạng thái lai hóa sp^2, nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl ($>C=O$) cũng tồn tại ở trạng thái lai hóa sp^2. Chúng sử dụng một orbital lai hóa xen phủ với nhau dọc theo trục để tạo thành một liên kết σ. Orbital p không lai hóa của chúng cũng tham gia xen phủ với nhau về hai phía của liên kết σ để tạo thành một liên kết π. Các orbital sp^2 của nguyên tử carbon trong nhóm carbonyl nằm trong cùng một mặt phẳng, orbital p tham gia tạo liên kết π sẽ vuông góc với mặt phẳng này. Hai orbital lai hóa còn lại của nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl đều chứa lần lượt một đôi điện tử tự do.



***Hình 12.1** Sự hình thành liên kết π và liên kết σ trong nhóm carbonyl của carboxylic acid*

Căn cứ vào bản chất của gốc R trong RCOOH, có thể phân loại thành các carboxylic acid no, ví dụ $CH_3CH_2CH_2COOH$; các carboxylic acid không no, ví dụ $CH_2=CHCOOH$ hoặc $CH\equiv CCOOH$; các carboxylic acid thơm, ví dụ C_6H_5COOH. Tùy theo số lượng nhóm carboxyl, có thể phân loại thành các monocarboxylic acid (acid đơn chức) chứa một nhóm –COOH, ví dụ CH_3COOH; các dicarboxylic acid chứa hai nhóm –COOH, ví dụ $HOOC(CH_2)_4COOH$; các tricarboxylic acid và polycarboxylic acid chứa ba hoặc nhiều hơn ba nhóm –COOH. Ngoài ra nếu trong phân tử carboxylic acid còn chứa thêm nhóm chức khác sẽ được gọi là acid tạp chức.

12.2 DANH PHÁP

12.2.1 Tên thông thường

Rất nhiều carboxylic acid được gọi theo tên thông thường, có xuất xứ từ nguồn gốc của chúng. Ví dụ formic acid có mùi của kiến (Latin: *formica*, kiến), acetic acid được tìm thấy trong dấm (Latin: *acetum*, dấm), butyric acid có mùi đặc trưng của bơ bị ôi (Latin: *butyrum*, bơ), caproic acid, caprylic acid, capric acid được tìm thấy trong mỡ dê (Latin: *caper*, dê), lactic acid được tìm thấy trong sữa bị chua (Latin: *lac*, sữa). Stearic acid được tìm thấy trong nhiều loại mỡ, chất béo (Hy Lạp: *stear*, mỡ, chất béo). Oleic acid được tìm thấy trong nhiều loại dầu thực vật (Latin: *oleum*, dầu).

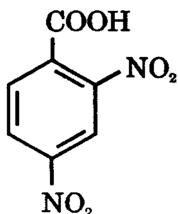
Tên thông thường của một số carboxylic acid thường gặp được cho ở bảng 12.1 dưới đây.

Bảng 12.1 *Tên thông thường của một số carboxylic acid thường gặp*

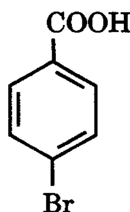
Công thức	Tên thông thường
(1)	(2)
HCOOH	Formic acid
CH_3COOH	Acetic acid
CH_3CH_2COOH	Propionic acid
$CH_3(CH_2)_2COOH$	Butyric acid
$CH_3(CH_2)_3COOH$	Valeric acid
$CH_3(CH_2)_4COOH$	Caproic acid
$CH_3(CH_2)_6COOH$	Caprylic acid
$CH_3(CH_2)_8COOH$	Capric acid

(1)	(2)
$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	Lauric acid
$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	Myristic acid
$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	Palmitic acid
$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	Stearic acid
$CH_3CH(OH)COOH$	Lactic acid
COOH	Benzoic acid
COOH, OH	Salicylic acid
COOH, NH_2	Anthranilic acid
$H_2C{=}CHCOOH$	Acrylic acid
$-CH=CHCOOH$	Cinnamic acid
$HOOCCH_2COOH$	Malonic acid
$HOOCCH_2CH_2COOH$	Succinic acid
COOH, COOH	Phthalic acid
COOH, COOH	Isophthalic acid
COOH, HOOC	Terephthalic acid

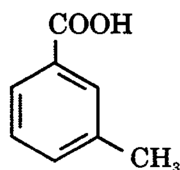
Các acid thơm thường được gọi tên như là dẫn xuất của benzoic acid, riêng methylbenzoic acid có tên là toluic acid. Để chỉ vị trí các nhóm thế trên nhân thơm so với nhóm carboxyl, có thể sử dụng các tiếp đầu ngữ *ortho-*, *meta-*, *para-*.



2,4- dinitrobenzoic acid

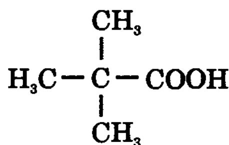


p- bromobenzoic acid



m- toluic acid

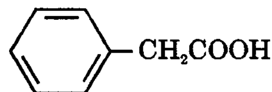
Một số carboxylic acid có thể được gọi tên như là dẫn xuất của acetic acid, ví dụ các alkylacetic acid, alkenylacetic acid, arylacetic acid.



trimethylacetic acid
(pivalic acid)

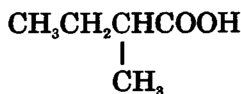


vinylacetic acid

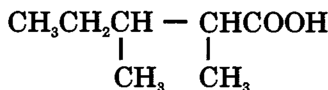


phenylacetic acid

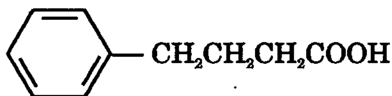
Acid có nhánh được gọi tên như là dẫn xuất của acid mạch thẳng, dùng các chữ cái Hy Lạp α, β, γ, δ để chỉ vị trí nhánh trên mạch chính. Carbon α là nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với nhóm carboxyl.



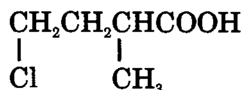
α- *methylbutyric acid*



α,β- *dimethylvaleric acid*



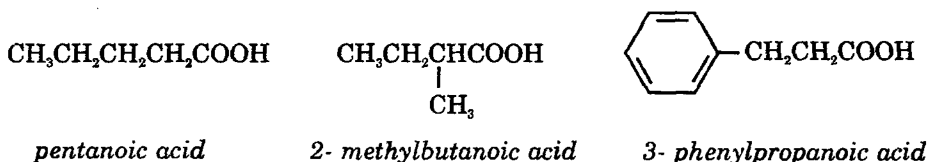
γ- *phenylbutyric acid*



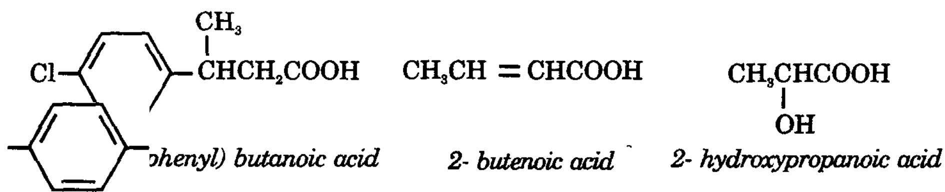
γ- *chloro-* α- *methylbutyric acid*

12.2.2 Tên IUPAC

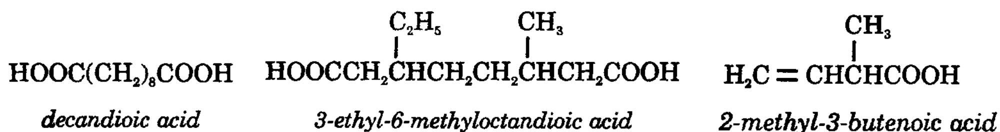
Theo cách gọi tên IUPAC, đối với các carboxylic acid mạch hở đơn giản, sẽ được gọi tên dựa trên cách gọi tên của alkane tương ứng, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ *-e* trong alkane thành *-oic acid.* Theo cách gọi tên như vậy, các carboxylic acid sẽ có tên IUPAC là *alkanoic acid.* Cần lưu ý chọn mạch chính là mạch carbon dài nhất có chứa nhóm carboxyl, trong đó nguyên tử carbon của nhóm carboxyl được đánh số 1. Phân tử acid có chứa hai nhóm carboxyl được gọi tên là *alkandioic acid.*



pentanoic acid *2- methylbutanoic acid* *3- phenylpropanoic acid*

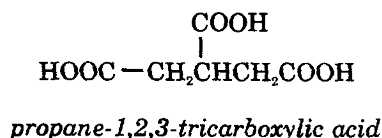


ɔhenyl) butanoic acid *2- butenoic acid* *2- hydroxypropanoic acid*

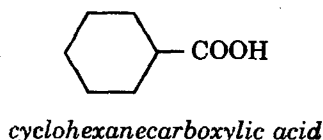


decandioic acid *3-ethyl-6-methyloctandioic acid* *2-methyl-3-butenoic acid*

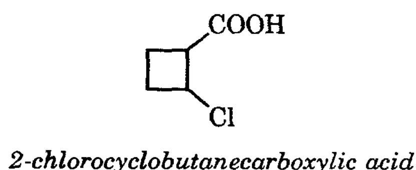
Các carboxylic acid mạch hở chứa ba hoặc nhiều hơn ba nhóm –COOH và các carboxylic acid mạch vòng chứa một hoặc nhiều hơn một nhóm –COOH được gọi tên dựa trên hydrocarbon tương ứng (không tính nguyên tử carbon của nhóm –COOH), sau đó thêm carboxylic acid, dicarboxylic acid, tricarboxylic acid.



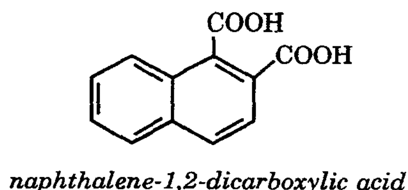
propane-1,2,3-tricarboxylic acid



cyclohexanecarboxylic acid



2-chlorocyclobutanecarboxylic acid



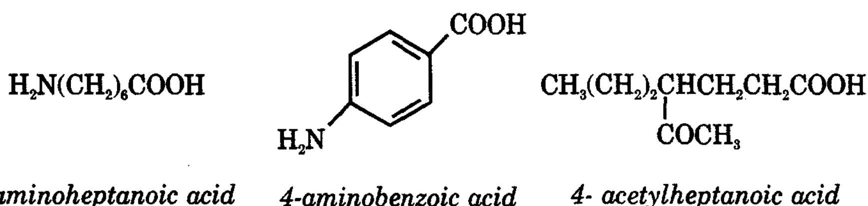
naphthalene-1,2-dicarboxylic acid

Mức độ ưu tiên thứ tự các nhóm thế khác nhau trong hệ danh pháp IUPAC được sắp xếp theo trật tự:



$$-COOH > -CHO > \; > C{=}O > -OH > -NH_2...$$

Do đó, khi trong phân tử acid có chứa nhiều nhóm chức khác nhau thì các nhóm $-NH_2$, $-CHO$, $> C{=}O$... được xem là nhóm thế của acid.



7-aminoheptanoic acid *4-aminobenzoic acid* *4- acetylheptanoic acid*

12.2.3 Tên của nhóm acyl (RCO–) và nhóm aroyl (ArCO–)

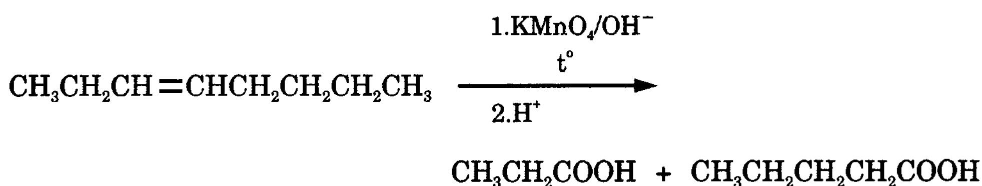
Sau khi bỏ nhóm –OH từ các carboxylic acid, sẽ có các nhóm acyl (RCO–) và nhóm aroyl (ArCO–). Danh pháp của các nhóm này được gọi như sau:

- Các carboxylic acid có tên tận cùng là "... *oic acid*": tên của nhóm RCO– hoặc ArCO– là: "... oyl". Ví dụ: CH_3CH_2CO- có tên gọi là nhóm propionyl (từ *propionic* acid), C_6H_5CO- có tên gọi là nhóm benzoyl (từ benzoic acid).
- Các carboxylic acid có tên tận cùng là "... ic acid": tên của nhóm RCO– hoặc ArCO– là: "... yl". Ví dụ CH_3CO- có tên gọi là nhóm acetyl (từ acetic acid), $CH_3CH_2CH_2CO-$ có tên gọi là nhóm *n*- butyryl (từ *n*- butyric acid), $(CH_3)_2CHCO-$ có tên gọi là nhóm isobutyryl (từ isobutyric acid).
- Các carboxylic acid có tên tận cùng là "... carboxylic acid": tên của nhóm RCO– hoặc ArCO– là: "...carbonyl". Ví dụ (cyclohexane)–CO– có tên gọi là nhóm cyclohexanecarbonyl (từ cyclohexanecarboxylic acid).
- Một số trường hợp ngoại lệ, ví dụ $CH_2{=}CHCO-$ có tên gọi là nhóm acryloyl (từ acrylic acid), $C_6H_5C{=}CHCO-$ có tên gọi là nhóm cinnamoyl (từ cinnamic acid).

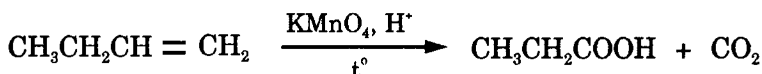
12.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

12.3.1 Oxy hóa alkene

Các carboxylic acid có thể được điều chế từ alkene bằng phản ứng oxy hóa với $KMnO_4$ đậm đặc trong môi trường kiềm hoặc acid ở nhiệt độ cao. Trong điều kiện này, phản ứng oxy hóa alkene xảy ra kèm theo quá trình cắt mạch carbon, hình thành các carboxylic acid tương ứng (với điều kiện alkene có nguyên tử hydrogen ở liên kết đôi C=C). Nếu phản ứng được thực hiện trong môi trường acid, sản phẩm acid thu được sẽ ở dạng RCOOH. Các alkene đầu mạch sẽ cho sản phẩm oxy hóa là CO_2, thường không tách được sản phẩm trung gian HCOOH trong trường hợp này. Nếu phản ứng được thực hiện trong môi trường kiềm, sản phẩm acid thu được sẽ ở dạng muối carboxylate $RCOO^-$.



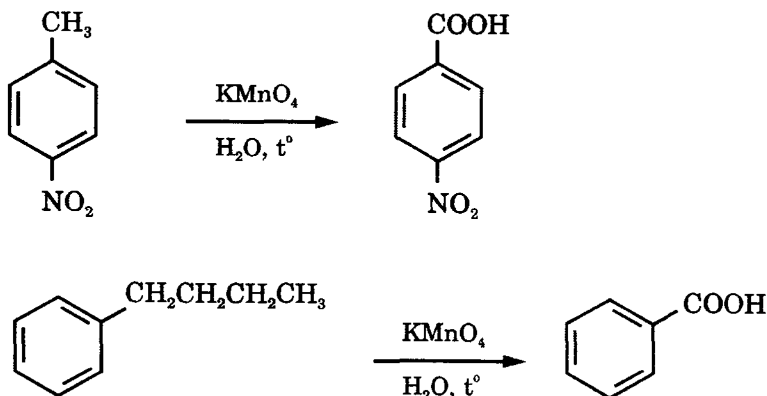
$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ KMnO_4/OH^-,\ t^o} CH_3CH_2COOH + CH_3CH_2CH_2CH_2COOH$$



$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[t^o]{KMnO_4,\ H^+} CH_3CH_2COOH + CO_2$$

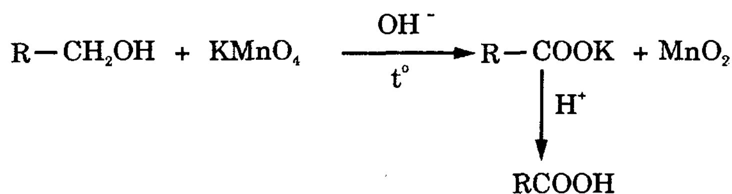
12.3.2 Oxy hóa alkylbenzene

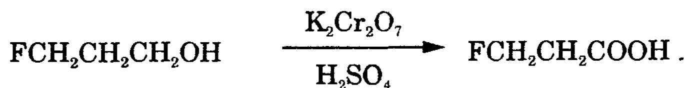
Các gốc alkyl có chứa nguyên tử hydrogen benzyl (ở carbon α) trong điều kiện thích hợp có thể bị oxy hóa thành nhóm –COOH. Tác nhân oxy hóa thường được sử dụng là $KMnO_4$, $Na_2Cr_2O_7$ hay nitric acid loãng. Phản ứng oxy hóa vào mạch nhánh của alkylbenzene thường khó hơn phản ứng oxy hóa vào alkene, do đó thời gian phản ứng thường kéo dài hơn. Các gốc alkyl mạch dài của alkylbenzene khi bị oxy hóa vẫn bị cắt mạch thành nhóm –COOH tương tự như oxy hóa toluene. Cần lưu ý phản ứng oxy hóa *t*-butylbenzene trong điều kiện này không xảy ra để tạo thành benzoic acid.

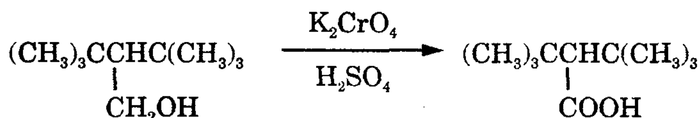


12.3.3 Oxy hóa alcohol bậc một và aldehyde

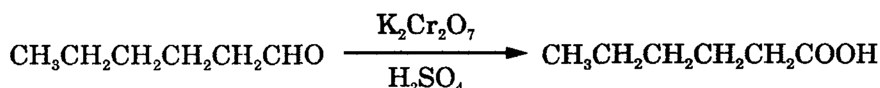
Các hợp chất aldehyde và alcohol bậc một dễ tham gia phản ứng oxy hóa thành carboxylic acid tương ứng. Có thể sử dụng tác nhân oxy hóa là $KMnO_4$ trong môi trường kiềm. Phản ứng hình thành MnO_2 ở dạng rắn, có thể tách khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng. Acid hóa hỗn hợp phản ứng sẽ thu được carboxylic acid tương ứng. Cũng có thể sử dụng các tác nhân như $K_2Cr_2O_7$ hoặc K_2CrO_4 trong H_2SO_4 để oxy hóa alcohol bậc một thành acid. Phản ứng đi qua giai đoạn trung gian hình thành các aldehyde tương ứng, tuy nhiên thường không tách được các aldehyde trung gian mà sản phẩm chính của quá trình là carboxylic acid.

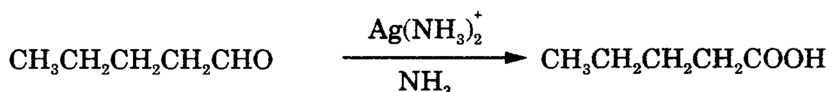






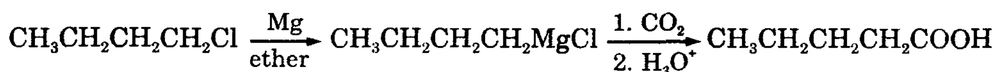
Tương tự như vậy, các aldehyde cũng dễ dàng bị oxy hóa thành các acid tương ứng bằng các tác nhân như $KMnO_4$ trong môi trường kiềm, $K_2Cr_2O_7$ trong H_2SO_4. Phản ứng oxy hóa aldehyde thành acid thường xảy ra dễ hơn so với phản ứng oxy hóa alcohol bậc một thành acid. Ngoài ra, có thể oxy hóa aldehyde bằng tác nhân oxy hóa yếu như tác nhân Tollen $Ag(NH_3)_2^+/NH_3$.

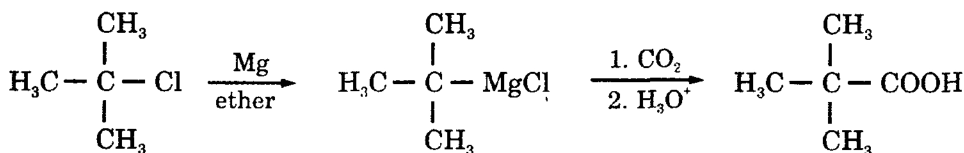


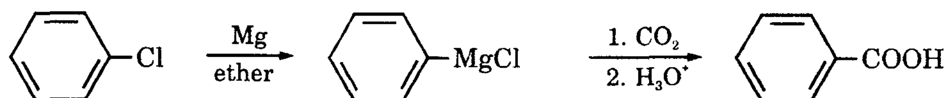


12.3.4 Sử dụng tác nhân Grignard

Đây là một trong những phương pháp điều chế carboxylic acid có mạch carbon dài hơn nguyên liệu ban đầu một nguyên tử carbon. Phản ứng thường được thực hiện bằng cách sục khí CO_2 vào dung dịch ether của hợp chất cơ magnesium. Ngoài ra có thể sử dụng nước đá khô (đá CO_2) làm tác nhân phản ứng, trong trường hợp này đá khô CO_2 còn đóng vai trò là tác nhân giải nhiệt cho phản ứng. Thủy phân sản phẩm của phản ứng trong môi trường acid sẽ thu được carboxylic acid tương ứng. Phương pháp này có thể được sử dụng để điều chế carboxylic acid từ các dẫn xuất halide (halogenua) bậc một, bậc hai, bậc ba, allyl, benzyl và aryl. Cần lưu ý một số nhóm chức chứa nguyên tử hydrogen linh động, hoặc các nhóm carbonyl... có khả năng tham gia phản ứng với hợp chất cơ magnesium.

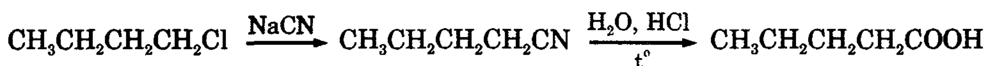


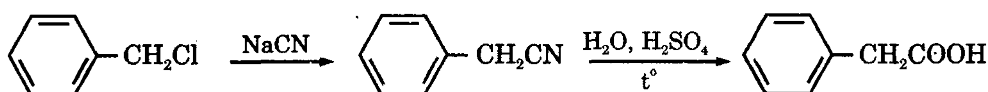




12.3.5 Thủy phân các hợp chất nitrile

Các hợp chất nitrile có thể bị thủy phân trong môi trường acid hoặc base mạnh ở nhiệt độ cao để hình thành các carboxylic acid tương ứng. Các hợp chất nitrile thường được điều chế từ các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) bằng phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử, do đó có thể nói đây là phương pháp điều chế carboxylic acid từ dẫn xuất alkyl halide. Acid thu được có mạch carbon dài hơn dẫn xuất alkyl halide một nguyên tử carbon. Cần lưu ý phương pháp này chỉ thích hợp để điều chế acid từ dẫn xuất alkyl halide bậc một. Đối với các dẫn xuất bậc ba, bậc hai, phản ứng tách loại chiếm ưu thế hơn phản ứng thế, do đó sản phẩm chính sẽ là các alkene tương ứng. Các dẫn xuất aryl halide và vinyl halide không tham gia phản ứng này. Riêng trường hợp dẫn xuất aryl halide có chứa các nhóm thế hút điện tử mạnh ở vị trí *ortho-* và *para-*, phản ứng thế ái nhân vẫn có khả năng xảy ra.

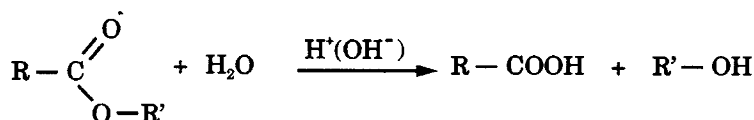


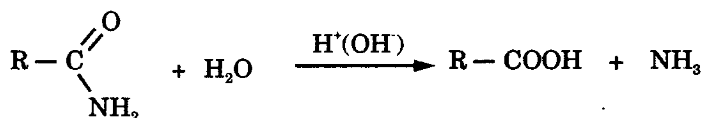


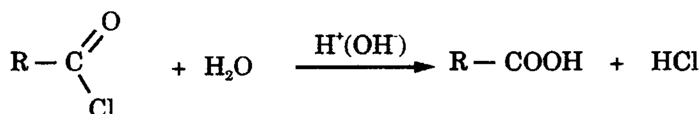


12.3.6 Thủy phân các dẫn xuất của carboxylic acid và các dẫn xuất *gem*-trihalogen

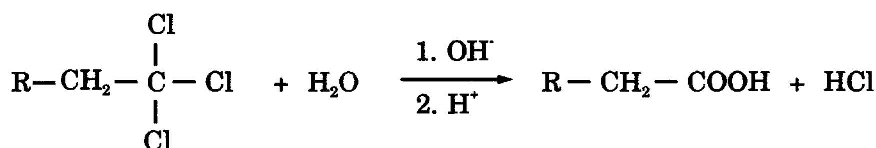
Các dẫn xuất của carboxylic acid như ester, amide, chloride acid khi bị thủy phân trong môi trường acid hoặc trong môi trường kiềm sẽ hình thành các carboxylic acid tương ứng. Phản ứng thủy phân các dẫn xuất của acid xảy ra theo cơ chế thế ái nhân. Trong nhiều trường hợp, phản ứng xảy ra dễ hơn so với các phản ứng thế ái nhân ở nguyên tử carbon bão hòa.

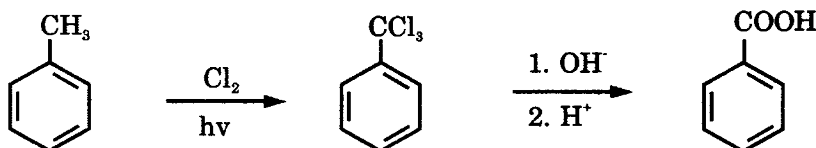






Các dẫn xuất trihalogen của alkane trong đó ba nguyên tử halogen liên kết với cùng một nguyên tử carbon khi bị thủy phân trong môi trường kiềm đậm đặc ở nhiệt độ cao sẽ hình thành các carboxylic acid tương ứng. Đây là một trong những phương pháp được sử dụng để điều chế benzoic acid từ toluene thông qua phản ứng halogen hóa ba lần nhóm $-CH_3$ của toluene kết hợp với giai đoạn thủy phân trong kiềm đặc.

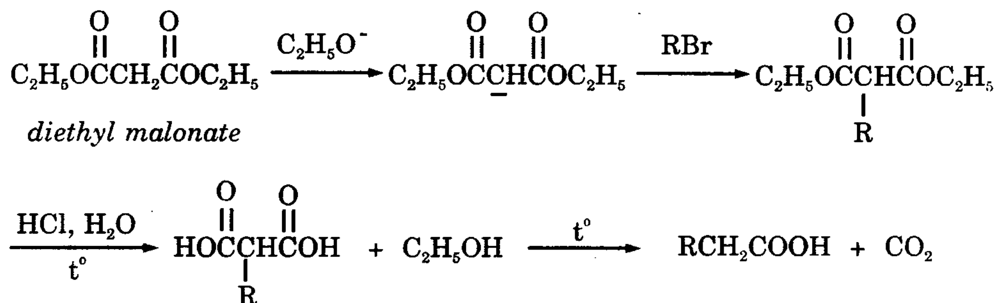




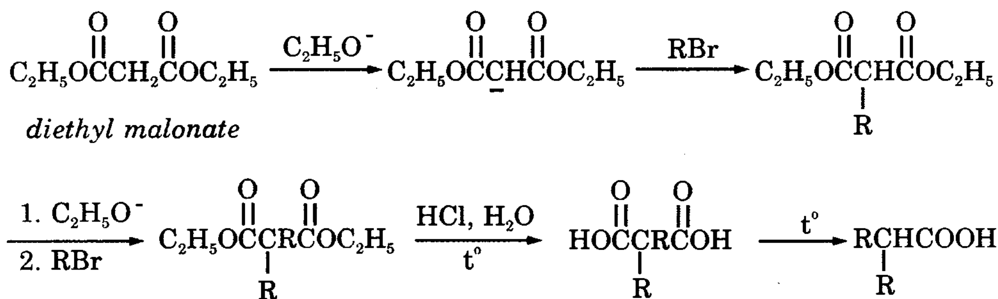
12.3.7 Alkyl hóa malonate ester

Đây là phương pháp điều chế carboxylic acid từ dẫn xuất alkyl halide (halogenua), trong đó mạch carbon của acid dài hơn nguyên liệu ban đầu hai nguyên tử carbon. Hai nguyên tử carbon này có nguồn gốc từ malonate ester. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xúc tác base mạnh, ví dụ C_2H_5ONa. Do ảnh hưởng hút điện tử mạnh của hai

nhóm carboxylate trong malonate ester, nguyên tử hydrogen ở vị trí α rất linh động. Dưới tác dụng của xúc tác base mạnh, malonate ester sẽ chuyển thành carbanion tương ứng và tham gia phản ứng thế với dẫn xuất alkyl halide hình thành các alkylmalonate ester. Đun nóng hợp chất này trong môi trường acid, phản ứng thủy phân ester và phản ứng decarboxyl hóa sẽ xảy ra, hình thành carboxylic acid. Cần lưu ý dẫn xuất aryl halide không tham gia phản ứng với malonate ester.



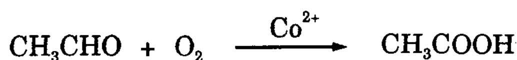
Phương pháp này thường được sử dụng để điều chế các carboxylic acid có hai gốc alkyl liên kết với nguyên tử carbon α (dẫn xuất thế dialkyl của acetic acid). Trong đó, giai đoạn alkyl hóa malonate ester với sự có mặt của xúc tác base mạnh được tiến hành hai lần.



12.3.8 Sản xuất carboxylic acid trong công nghiệp

Một trong những carboxylic acid quan trọng nhất, acetic acid, được sản xuất trong công nghiệp bằng phương pháp oxy hóa hydrocarbon hoặc oxy hóa acetaldehyde bằng không khí với sự có mặt của xúc tác kim loại chuyển tiếp. Một quy trình khác sử dụng phản ứng giữa methanol và carbon monoxyde (CO) với sự có mặt của xúc tác

rhodium-iodine (Rh-I_2). Một lượng lớn acetic acid được sản xuất trong công nghiệp dưới dạng dung dịch loãng (dấm ăn) bằng phương pháp lên men.

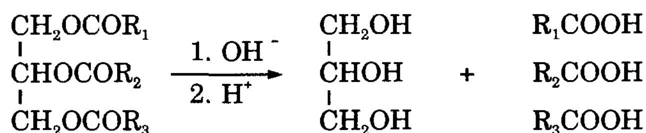


$$CH_3CHO + O_2 \xrightarrow{Co^{2+}} CH_3COOH$$

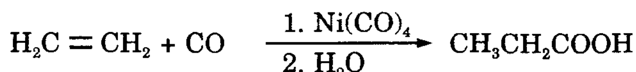


$$CH_3OH + CO \xrightarrow{Rh\text{-}I_2} CH_3COOH$$

Các acid béo mạch dài được sản xuất từ dầu mỡ (triglyceride) bằng phương pháp thủy phân trong kiềm, sau đó acid hóa các muối carboxylate để hình thành các acid tương ứng. Sản phẩm phụ của quá trình này là glycerine. Phương pháp này có thể sản xuất các acid béo mạch thẳng, có số nguyên tử carbon chẵn từ 6C-18C, đạt độ tinh khiết trên 90%. Các acid béo mạch dài này có thể được khử thành các alcohol tương ứng, là nguyên liệu trung gian quan trọng cho nhiều quá trình sản xuất các sản phẩm hóa chất.

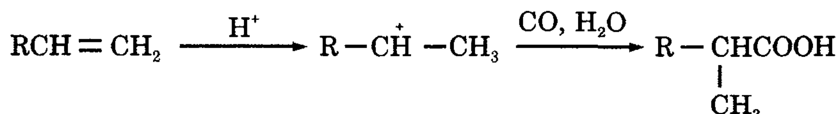


Trong công nghiệp, carboxylic acid còn có thể được sản xuất bằng phản ứng giữa alkene và carbon monoxyde (CO) với sự có mặt của xúc tác phức nickel carbonyl, $Ni(CO)_4$. Sản phẩm trung gian của quá trình được thủy phân thành carboxylic acid tương ứng (phương pháp Reppe).



$$H_2C{=}CH_2 + CO \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ Ni(CO)_4} CH_3CH_2COOH$$

Phương pháp carboxyl hóa alkene sau này được cải tiến bằng cách cho carbon monoxyde phản ứng với alkene trong dung dịch H_2SO_4, thu được carboxylic acid phân nhánh.



12.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Các acid mạch thẳng đầu dãy đồng đẳng là các chất lỏng, có mùi đặc trưng. Carboxylic acid có từ một đến bốn nguyên tử carbon dễ tan trong nước. Các acid mạch dài là những chất rắn, có độ tan trong nước giảm dần khi trọng lượng phân tử tăng dần. Carboxylic acid tan được trong nhiều dung môi hữu cơ như ether, alcohol, benzene. Khác với các hợp chất aldehyde và tương tự như alcohol, carboxylic acid có khả năng tạo liên kết hydrogen giữa hai phân tử (dimer) hoặc nhiều phân tử (polymer). Do đó carboxylic acid thường có nhiệt độ sôi và nhiệt độ nóng chảy cao hơn các hợp chất khác có trọng lượng phân tử tương đương. Ví dụ propionic acid, CH_3CH_2COOH, có nhiệt độ sôi là 141°C, cao hơn so với n - butanol $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ (có nhiệt độ sôi 118°C).

```
           O····H—O
          //        \
   CH3—C             C—CH3
          \        //
           O—H····O
```

dimer

```
                         CH3
                            \
···H—O                       C=O····H—O
      \                     /          \
       C=O····H—O                       C=O····
      /                                /
   CH3                              CH3
```

polymer

Nhiệt độ sôi của carboxylic acid đơn chức tăng dần theo số lượng nguyên tử carbon trong phân tử. Tuy nhiên nhiệt độ nóng chảy của chúng tuân theo quy luật đặc biệt. Khi trọng lượng phân tử tăng thì nhiệt độ nóng chảy tăng nhưng các đồng đẳng có số nguyên tử carbon chẵn trong phân tử có nhiệt độ nóng chảy cao hơn các đồng đẳng có số nguyên tử carbon lẻ đứng trước và sau nó. Bảng 12.2 dưới đây giới thiệu một số thông số vật lý của các carboxylic acid thường gặp.

Bảng 12.2 *Thông số vật lý của các carboxylic acid thường gặp.*

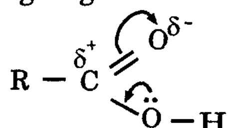
Tên acid	Công thức	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Độ tan g/100g H_2O
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Formic	HCOOH	8	100,5	∞
Acetic	CH_3COOH	16,6	118	∞
Propionic acid	CH_3CH_2COOH	-22	141	∞
Butyric acid	$CH_3(CH_2)_2COOH$	-6	164	∞
Valeric acid	$CH_3(CH_2)_3COOH$	-34	187	3,7
Caproic acid	$CH_3(CH_2)_4COOH$	-3	205	1,0
Caprylic acid	$CH_3(CH_2)_6COOH$	16	239	0,7
Capric acid	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31	269	0,2
Lauric acid	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44	225^{100}	Không tan
Myristic acid	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	54	251^{100}	Không tan
Palmitic acid	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63	269^{100}	Không tan
Stearic acid	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	70	287^{100}	Không tan
Oleic	*cis*-9 octadecenoic	16	223^{10}	Không tan
Linoleic	*cis,cis*-9,12-octadecadienoic	-5	230^{16}	Không tan
Linolenic	*cis,cis,cis*-9,12,15-octadecatrienoic	-11	232^{17}	Không tan
Cyclohexanecarboxylic	*cyclo*-$C_6H_{11}COOH$	31	233	0,20
Phenylacetic	$C_6H_5CH_2COOH$	77	266	1,66
Benzoic	C_6H_5COOH	122	250	0,34
o-Toluic	*o*-$CH_3C_6H_4COOH$	106	259	0,12
m-Toluic	*m*-$CH_3C_6H_4COOH$	112	263	0,10
p-Toluic	*p*-$CH_3C_6H_4COOH$	180	275	0,03
o-Chlorobenzoic	*o*-ClC_6H_4COOH	141	---	0,22
m-Chlorobenzoic	*m*-ClC_6H_4COOH	154	---	0,04
p-Chlorobenzoic	*o*-ClC_6H_4COOH	242	---	0,009
o-Bromobenzoic	*o*-BrC_6H_4COOH	148	---	0,18

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
m-Bromobenzoic	*m*-BrC_6H_4COOH	156	---	0,04
p-Bromobenzoic	*p*-BrC_6H_4COOH	254	---	0,006
o-Nitrobenzoic	*o*-$NO_2C_6H_4COOH$	147	---	0,75
m-Nitrobenzoic	*m*-$NO_2C_6H_4COOH$	141	---	0,34
p-Nitrobenzoic	*o*-$NO_2C_6H_4COOH$	242	---	0,03
Phthalic	*o*-$C_6H_4(COOH)_2$	231	---	0,70
Isophthalic	*m*-$C_6H_4(COOH)_2$	348	---	0,01
Terephthalic	*p*-$C_6H_4(COOH)_2$	300	---	0,002
Salicylic	*o*-HOC_6H_4COOH	159	---	0,22
p-Hydroxybenzoic	*p*-HOC_6H_4COOH	213	---	0,65
Anthranilic	*o*-$H_2NC_6H_4COOH$	146	---	0,52
m-Aminobenzoic	*m*-$H_2NC_6H_4COOH$	179	---	0,77
p-Aminobenzoic	*p*-$H_2NC_6H_4COOH$	187	---	0,3
o-methoxybenzoic	*o*-$CH_3OC_6H_4COOH$	101	---	0,5
m-methoxybenzoic	*m*-$CH_3OC_6H_4COOH$	110	---	Tan trong nước nóng
p-methoxybenzoic	*p*-$CH_3OC_6H_4COOH$	184	---	0,04

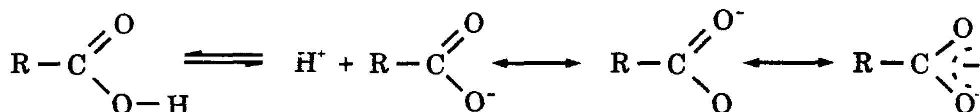
12.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

Nhóm carboxyl $-C(=O)-O-H$ là tổ hợp của nhóm carbonyl $>C=O$ và nhóm hydroxyl –OH. Tuy nhiên tính chất của carboxylic acid không phải là sự kết hợp đơn giản giữa tính chất của một hợp chất aldehyde hoặc ketone (ceton) với một hợp chất alcohol hoặc phenol. Sự kết hợp của hai nhóm chức này làm xuất hiện hiệu ứng liên hợp giữa đôi điện tử tự do trên nguyên tử oxygen của nhóm hydroxyl và các điện tử π của nhóm carbonyl. Do đó, mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon của nhóm carboxyl giảm xuống đáng kể so với trường hợp các hợp chất carbonyl. Kết quả là khả năng tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân của carboxylic acid - vốn là phản ứng đặc trưng của hợp chất carbonyl - hầu như không xảy ra một cách đáng kể.

Ngoài ra, do ảnh hưởng của hiệu ứng liên hợp và hiệu ứng cảm ứng hút điện tử của nhóm carbonyl, liên kết O–H ở nhóm carboxyl trở nên phân cực hơn, proton ở nhóm carboxyl dễ tách hơn so với các hợp chất alcohol và phenol tương ứng.



Cũng có thể giải thích sự phân cực của liên kết O-H dựa trên công thức cộng hưởng của carboxylate anion. Do sự cộng hưởng này, mật độ điện tích âm được phân bố đều trên hai nguyên tử oxygen của carboxylate anion. Kết quả là carboxylate anion bền và cân bằng sẽ dịch chuyển về phía phân ly proton. Điều này không xảy ra ở các hợp chất alcohol hoặc phenol.



12.5.1 Tính acid

So với các acid vô cơ mạnh như HCl, H_2SO_4, HNO_3 thì carboxylic acid là những acid yếu. Tuy nhiên, carboxylic acid có tính acid mạnh hơn nhiều so với các hợp chất hữu cơ có chứa nhóm –OH khác. Dung dịch carboxylic acid có khả năng làm đổi màu chất chỉ thị, tác dụng với các kim loại đứng trước hydrogen trong dãy hoạt động hóa học, tác dụng với các base...



$$HCOOH + K \longrightarrow HCOOK + 1/2\ H_2$$



$$CH_3COOH + NaOH \longrightarrow CH_3COONa + H_2O$$

Trong dung dịch nước, carboxylic acid phân ly thành carboxylate anion và proton dưới dạng H_3O^+:



$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

Đối với dung dịch loãng, nồng độ của H_2O hầu như không thay đổi, hằng số phân ly của acid K_a (hoặc chỉ số acid pK_a) được biểu diễn bằng công thức sau:

$$K_a = \frac{[RCOO^-][H_3O^+]}{[RCOOH]}$$

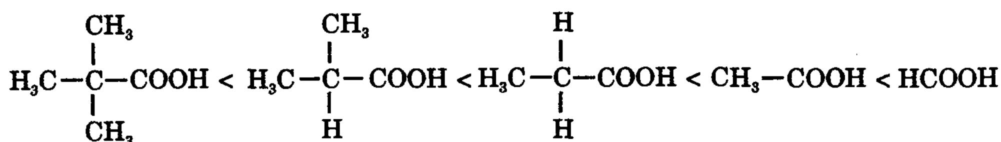
$$pK_a = -lgK_a$$

Mỗi acid có một hằng số K_a đặc trưng, người ta sử dụng giá trị K_a hoặc pK_a để so sánh tính acid của các acid khác nhau. Hằng số phân ly K_a càng lớn, tức là chỉ số acid pK_a càng nhỏ, tính acid sẽ càng mạnh. Hầu hết các carboxylic acid không mang nhóm thế có giá trị K_a khoảng $10^{-4} \div 10^{-5}$ (pK_a khoảng $4 \div 5$), ví dụ acetic acid có pK_a = 4,76. Mặc dù có tính acid yếu hơn các acid vô cơ, carboxylic acid có tính acid mạnh hơn phenol (pK_a = 10), nước (pK_a = 14), alcohol (pK_a = $14 \div 16$), acetylene (pK_a = 22).

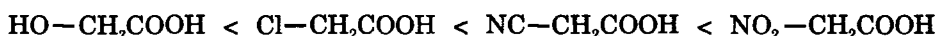
Cấu tạo của gốc hydrocarbon cũng như bản chất của các nhóm thế ảnh hưởng rất lớn đến tính acid của carboxylic acid. Các gốc hydrocarbon chứa các nhóm thế hút điện tử làm liên kết O–H càng phân cực, proton càng dễ tách ra, carboxylate anion sinh ra càng bền, tính acid sẽ tăng lên. Ngược lại, gốc hydrocarbon đẩy điện tử làm giảm khả năng phân ly proton cũng như carboxylate anion sinh ra càng kém bền, tính acid sẽ giảm xuống.

1- Các acid béo no

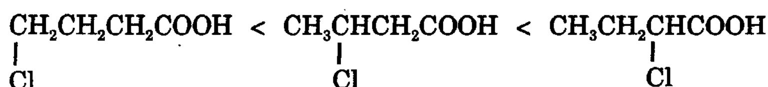
- Khi thay thế nguyên tử hydrogen trong HCOOH bằng các gốc alkyl, tính acid sẽ giảm xuống. Tăng chiều dài mạch carbon, tính acid càng giảm. Tuy nhiên, carboxylic acid có số lượng nguyên tử carbon lớn hơn 8 có tính acid thay đổi không đáng kể.



- Trong phân tử chứa nhóm thế hút điện tử càng mạnh, tính acid càng tăng.



- Nhóm thế hút điện tử càng gần nhóm carboxyl thì tính acid càng tăng, do hiệu ứng cảm ứng giảm nhanh theo sự tăng chiều dài mạch carbon.



Giá trị pK_a của một số acid béo no thường gặp được cho ở bảng 12.3.

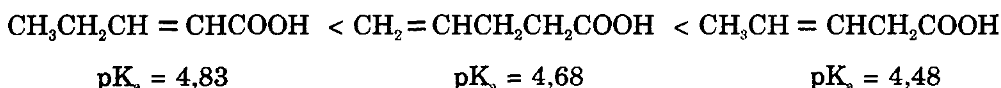
Bảng 12.3 *Chỉ số acid của một số acid béo no thường gặp*

Carboxylic acid	pK_a
Acid không mang nhóm thế hút điện tử	
HCOOH	3,75
CH_3COOH	4,76
CH_3CH_2COOH	4,87
$CH_3CH_2CH_2COOH$	4,81
$CH_3CH_2CH_2CH_2COOH$	4,83
$(CH_3)_2CHCOOH$	4,85
$(CH_3)_3CCOOH$	5,03
Acid mang nhóm thế hút điện tử	
$HO\text{-}CH_2COOH$	3,83
$CH_3O\text{-}CH_2COOH$	3,53
$C_2H_5O\text{-}COCH_2COOH$	3,35
$NC\text{-}CH_2COOH$	2,47
$CH_3SO_2CH_2COOH$	2,36
$NO_2\text{-}CH_2COOH$	1,68
$I\text{-}CH_2COOH$	3,18
$Br\text{-}CH_2COOH$	2,90
$Cl\text{-}CH_2COOH$	2,87
$F\text{-}CH_2COOH$	2,57
$F_2CHCOOH$	1,24
$Cl_2CHCOOH$	1,25
Cl_3CCOOH	0,66
F_3CCOOH	0,23
$CH_3CH_2CH(Cl)COOH$	2,84
$CH_3CH(Cl)CH_2COOH$	4,06
$CH_2(Cl)CH_2CH_2COOH$	4,52

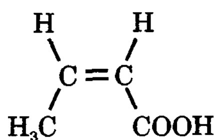
2- Các acid béo không no

- Do ảnh hưởng của hiệu ứng cảm ứng hút điện tử (-I), các carboxylic acid béo không no thường có tính acid mạnh hơn các acid béo no tương ứng. Ví dụ acrylic acid CH_2=CHCOOH có pK_a = 4,26, có tính acid mạnh hơn propionic acid CH_3CH_2COOH có pK_a = 4,87.

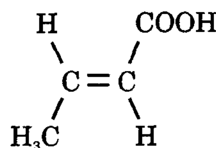
- Liên kết đôi C=C càng gần nhóm carboxyl thì tính acid càng tăng, do hiệu ứng cảm ứng giảm dần theo sự tăng chiều dài mạch carbon. Tuy nhiên, nếu liên kết đôi C=C ở vị trí Cα và C thì xuất hiện sự liên hợp giữa nhóm C=C và nhóm C=O. Do ảnh hưởng của hiệu ứng +C của nhóm C=C, tính acid giảm so với trường hợp liên kết đôi C=C không tạo nên sự liên hợp. Ví dụ trật tự tăng dần tính acid của một số acid béo không no được sắp xếp như sau:



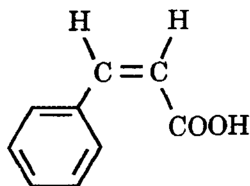
- Trong các acid béo có liên kết đôi C=C ở vị trí Cα và Cβ, thực nghiệm cho thấy đồng phân *cis-* thường có tính acid mạnh hơn đồng phân *trans-*. Nguyên nhân của hiện tượng này chưa được giải thích rõ ràng, có thể do hai nhóm thế ở dạng *cis-* có sự tương tác với nhau.



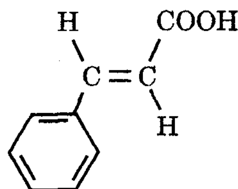
pK_a = 4,38



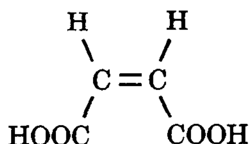
pK_a = 4,67



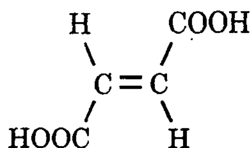
pK_a = 3,88



pK_a = 4,44



pK_a = 1,91



pK_a = 3,91

- Trong trường hợp acid có liên kết ba C≡C, cho dù liên kết ba ở vị trí C_α và C_β thì cũng làm tăng tính acid. Nguyên nhân của điều này là do hiệu ứng cảm ứng hút điện tử (-I) của nhóm C≡C lớn hơn so với nhóm C=C. Mặc dù liên kết ba C≡C có hai liên kết π, trong đó chỉ có một liên kết π có thể tạo thành sự liên hợp với nhóm carbonyl do trục của các orbital chứa điện tử π song song với nhau. Liên kết π còn lại có trục vuông góc với các orbital chứa điện tử π của nhóm carbonyl nên không có tương tác liên hợp.

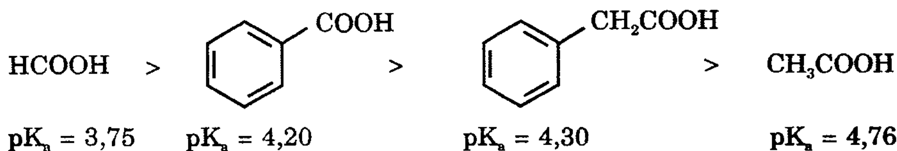




$pK_a = 1,84$ $\qquad$ $pK_a = 2,60$

3- Các acid thơm

- Khi thay thế nguyên tử hydrogen trong HCOOH bằng gốc phenyl, tính acid giảm xuống do hiệu ứng liên hợp đẩy điện tử (+C). Cần lưu ý gốc phenyl còn có hiệu ứng cảm ứng hút điện tử (-I), do đó tính acid của C_6H_5COOH mạnh hơn CH_3COOH. Thực nghiệm cho thấy tính acid được sắp xếp như sau:



$pK_a = 3,75$ $\quad$ $pK_a = 4,20$ $\quad$ $pK_a = 4,30$ $\quad$ $pK_a = 4,76$

- Khi trong nhân thơm có chứa các nhóm thế, tính acid sẽ thay đổi tùy thuộc vào bản chất cũng như vị trí của các nhóm thế đó. Cần lưu ý là do ảnh hưởng của hiệu ứng *ortho*, các nhóm thế ở vị trí *ortho*- cho dù hút hay đẩy điện tử đều làm tăng tính acid so với benzoic acid (C_6H_5COOH).

- Các nhóm thế đẩy điện tử có các hiệu ứng +C, +I hay +H ở vị trí *meta*- và *para*- đều làm giảm tính acid so với benzoic acid.

- Các nhóm thế hút điện tử theo các hiệu ứng –C, –I (ví dụ nhóm $-NO_2$) luôn làm tăng tính acid. Ngoài ra, khi ở vị trí *para*-, cả hai hiệu ứng –C, –I cùng phát huy tác dụng. Trong khi đó ở vị trí *meta*-, chỉ có hiệu ứng –I phát huy được tác dụng do hệ liên hợp trở nên không liên tục, do đó tính acid giảm so với trường hợp nhóm thế ở vị trí *para*-.

- Đối với các nhóm thế có hiệu ứng –I và +C (ví dụ –OH, –OR), chỉ có ở vị trí *para-* thì hiệu ứng +C mới phát huy được tác dụng nên tính acid giảm so với trường hợp ở vị trí *meta-*.

- Riêng dãy halogen, cho dù ở vị trí nào cũng có hiệu ứng –I mạnh hơn +C nên tính acid tăng, trong đó nhóm thế halogen ở vị trí *meta-* làm tăng tính acid so với vị trí *para-* do hiệu ứng +C phát huy được tác dụng ở vị trí *para-*.

Giá trị pK_a của một số dẫn xuất của benzoic acid được cho ở bảng 12.4 sau đây.

Bảng 12.4 *Giá trị pK_a của một số dẫn xuất của benzoic acid (XC_6H_4COOH)*

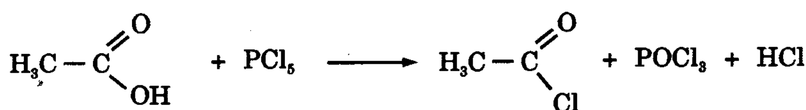
Acid	Vị trí nhóm thế trong nhân thơm		
	Ortho-	*Meta-*	*Para-*
$CH_3C_6H_4COOH$	3,91	4,27	4,36
$NH_2C_6H_4COOH$	4,97	4,78	4,92
FC_6H_4COOH	3,27	3,87	4,14
ClC_6H_4COOH	2,92	3,82	3,98
BrC_6H_4COOH	2,85	3,81	3,97
IC_6H_4COOH	2,86	3,85	4,02
HOC_6H_4COOH	2,97	4,06	4,48
$CH_3OC_6H_4COOH$	4,09	4,09	4,47
NCC_6H_4COOH	3,14	3,84	3,55
$NO_2C_6H_4COOH$	2,16	3,47	3,41

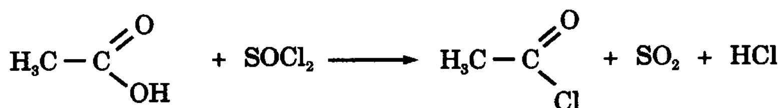
12.5.2 Phản ứng thế nhóm –OH của carboxylic acid

1- Phản ứng tạo thành acid chloride

Trong thực tế, carboxylic acid thường được chuyển hóa thành acid chloride (clorua) nhiều hơn so với các dẫn xuất khác của acid, do acid chloride có độ hoạt động mạnh hơn so với các dẫn xuất khác như ester, amide. Dẫn xuất này được điều chế bằng cách thay thế nhóm –OH của carboxylic acid bằng nguyên tử –Cl. Các tác chất thường được sử dụng nhất là: thionyl chloride ($SOCl_2$), phosphorus trichloride (PCl_3), phosphorus pentachloride (PCl_5).



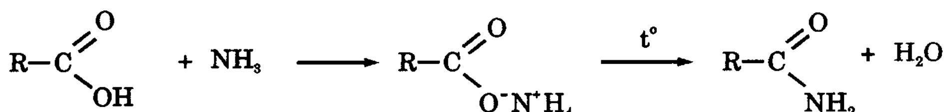


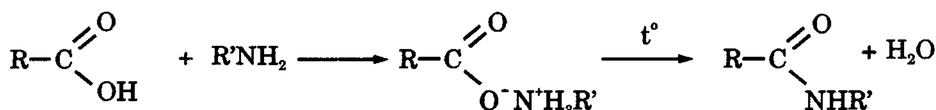


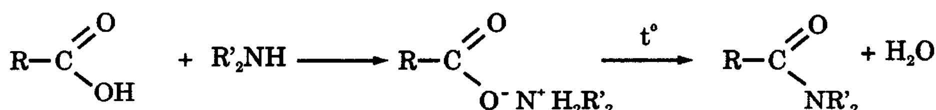
Trong thực tế, thionyl chloride ($SOCl_2$) thường được sử dụng nhiều nhất, do các sản phẩm phụ tạo thành ngoài acid chloride đều là các chất khí, dễ tách khỏi sản phẩm chính. Lượng thừa thionyl chloride có nhiệt độ sôi thấp (79°C), dễ tách khỏi hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp chưng cất. Các phương pháp sử dụng phosphorus trichloride (PCl_3), phosphorus pentachloride (PCl_5) hình thành sản phẩm H_3PO_3 hoặc $POCl_3$ khó tinh chế, do đó ít được sử dụng hơn.

2- Phản ứng tạo thành amide

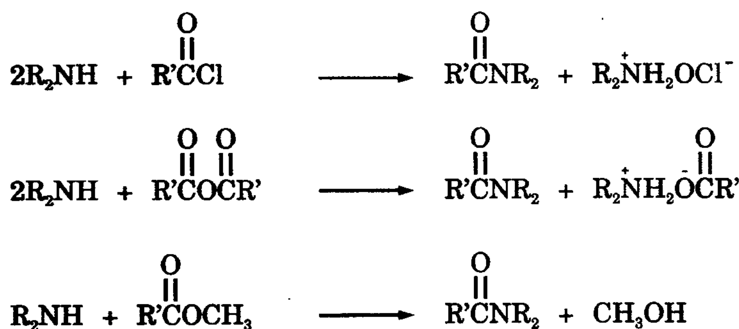
Amide là dẫn xuất của carboxylic acid trong đó nhóm –OH được thay thế bằng nhóm $-NH_2$ (amide bậc một), hoặc nhóm –NHR (amide bậc hai), $-NR_2$ (amide bậc ba). Carboxylic acid khi tác dụng với NH_3 hoặc các amine bậc một, amine bậc hai hình thành muối ammonium, khi đun nóng sẽ chuyển hóa thành các amide tương ứng. Cả hai giai đoạn này có thể tiến hành trong cùng một bình phản ứng.





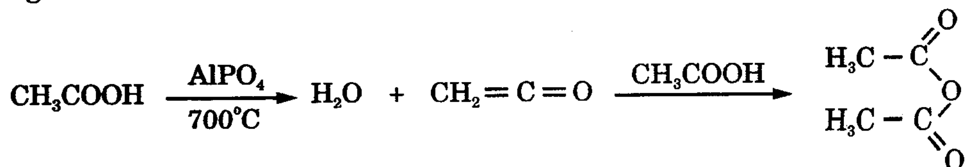


Trong nhiều trường hợp, amide được điều chế bằng phản ứng giữa NH_3, amine bậc một hoặc amine bậc hai với các dẫn xuất của carboxylic acid như acid chloride (clorua), anhydride, hoặc ester. Nếu sử dụng tác nhân acid chloride và anhydride thì phải sử dụng một lượng dư amine theo tỷ lệ mol 2:1, trong đó 1 *mol* amine tham gia phản ứng tạo muối ammonium, 1 *mol* amine đóng vai trò base trung hòa HCl hoặc carboxylic acid hình thành. Cũng có thể sử dụng một lượng amine vừa đủ và một base khác như NaOH để trung hòa lượng acid sinh ra, ví dụ trong trường hợp amine có giá trị lớn hoặc chỉ có sẵn với một lượng rất nhỏ. Trong trường hợp sử dụng tác nhân ester, chỉ cần sử dụng một lượng vừa đủ amine (tỷ lệ mol 1:1) do phản ứng không sinh ra acid.

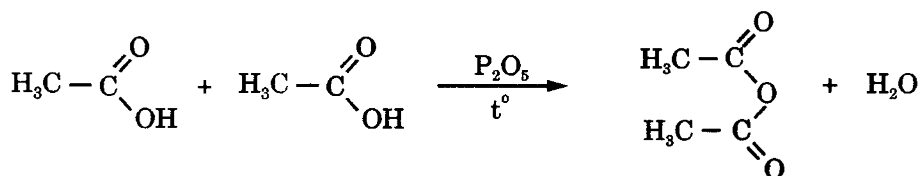


3- *Phản ứng tạo thành anhydride*

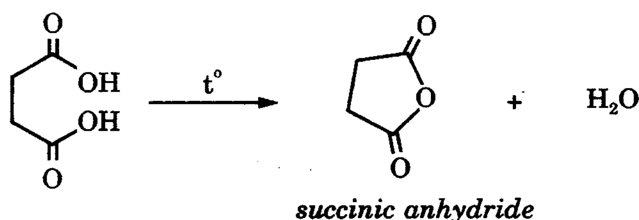
Anhydride thường gặp nhất là acetic anhydride, là một dẫn xuất quan trọng của acetic acid. Dẫn xuất này được điều chế từ phản ứng giữa acetic acid với ketene (CH_2=C=O). Ketene được điều chế từ phản ứng tách nước của chính acetic acid.



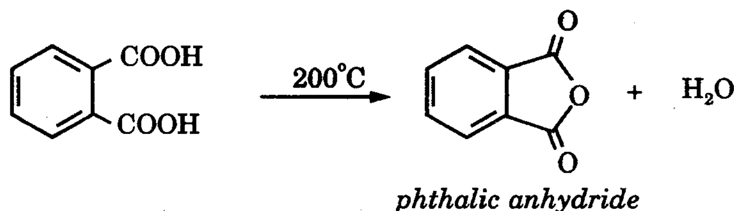
Trong phòng thí nghiệm, có thể điều chế acetic anhydride bằng cách đun nóng acetic acid với P_2O_5.



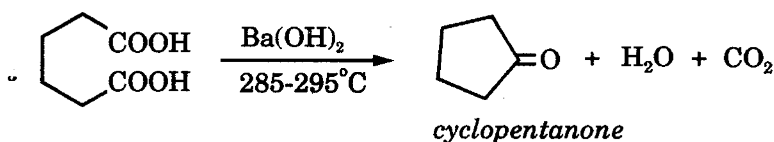
Một số dẫn xuất anhydride dạng vòng năm cạnh hoặc sáu cạnh của dicarboxylic acid dễ hình thành hơn. Cần lưu ý là dẫn xuất anhydride vòng bảy cạnh không hình thành trong phản ứng tương tự. Thay vào đó, dẫn xuất ketone vòng năm cạnh được hình thành, kèm theo sự giải phóng CO_2.



succinic anhydride



phthalic anhydride

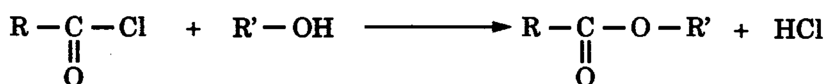


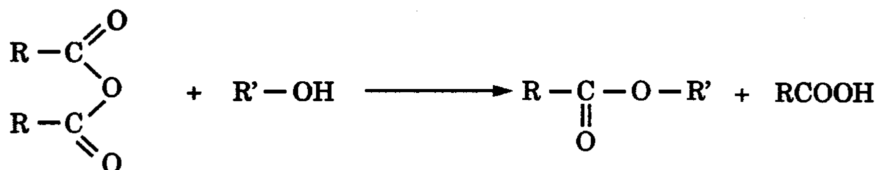
cyclopentanone

4- Phản ứng tạo thành ester

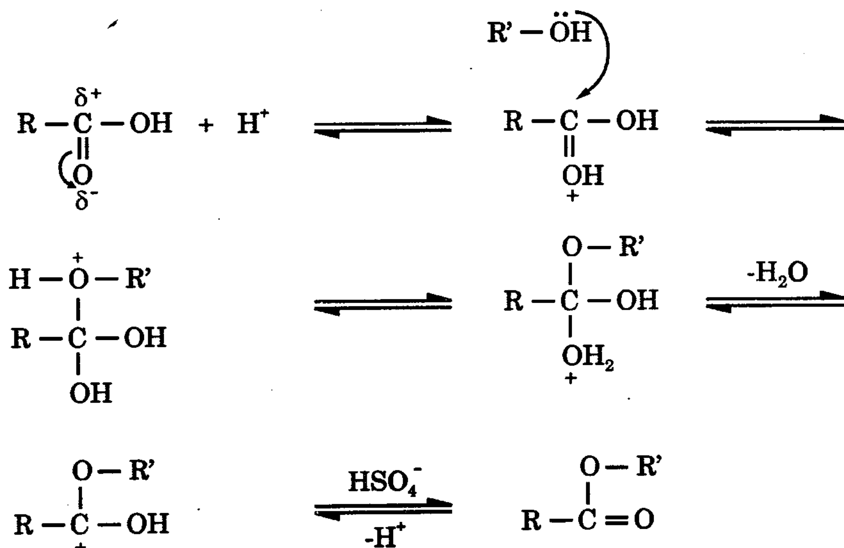
Ester có thể được điều chế trực tiếp từ carboxylic acid bằng phản ứng với alcohol khi có mặt xúc tác acid mạnh như H_2SO_4 hoặc khí HCl khan. Đây là phản ứng thuận nghịch, hình thành ester kèm theo sản phẩm phụ là H_2O. Cũng có thể sử dụng acid chloride (clorua) hoặc anhydride thay cho carboxylic acid để điều chế ester, phản ứng xảy ra theo một chiều và không cần phải sử dụng xúc tác acid. Dẫn xuất acid chloride có khả năng tham gia phản ứng ester hóa tốt nhất.





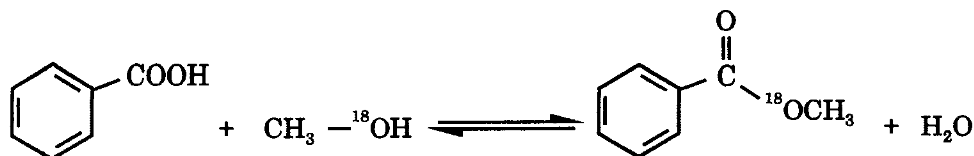


Cơ chế của phản ứng ester hóa giữa carboxylic acid và alcohol có thể được tóm tắt như sau: trước hết, nhóm carbonyl của acid được proton hóa, hình thành cation trung gian. Tiếp theo là giai đoạn tấn công của nguyên tử oxygen trên phân tử alcohol vào cation này, kèm theo giai đoạn proton hóa và tách nước. Cuối cùng là giai đoạn tách proton tái sinh xúc tác, hình thành sản phẩm ester.



Để chứng minh cho cơ chế này, người ta sử dụng phương pháp đánh dấu nguyên tử. Ví dụ khi thực hiện phản ứng ester hóa giữa benzoic acid và methanol nặng (CH_3–^{18}OH), ester sinh ra có chứa

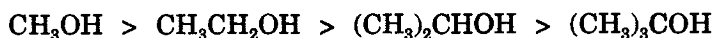
nguyên tử oxygen nặng (^{18}O), trong khi đó H_2O thì không chứa đồng vị ^{18}O.



Trong phản ứng ester hóa giữa carboxylic acid và alcohol, khả năng tham gia phản ứng của alcohol và acid được sắp xếp theo trật tự sau:

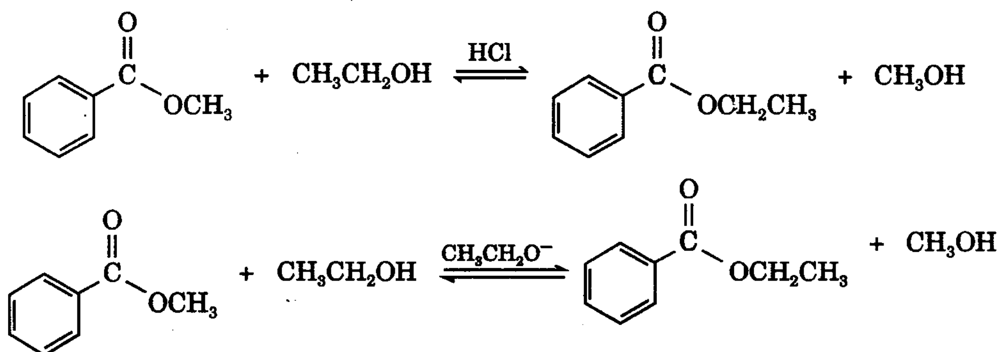


$HCOOH > CH_3COOH > CH_3CH_2COOH > (CH_3)_2CHCOOH$



$CH_3OH > CH_3CH_2OH > (CH_3)_2CHOH > (CH_3)_3COH$

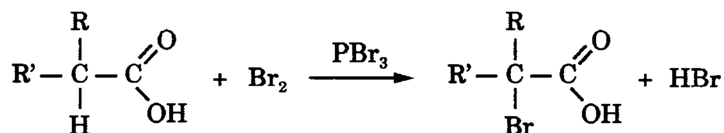
Một phương pháp khác có thể được sử dụng để điều chế ester dựa trên phản ứng trao đổi ester (*transesterification*). Trong đó, thực hiện phản ứng giữa một hợp chất ester và một hợp chất alcohol để thu được một ester mới và một alcohol mới. Phản ứng trao đổi ester có thể xảy ra trong điều kiện có mặt xúc tác acid hay xúc tác base. Phản ứng xúc tác bằng base thường có tốc độ lớn hơn trường hợp xúc tác bằng acid. Thông thường người ta sử dụng một lượng dư alcohol để giúp cho cân bằng dịch chuyển theo hướng hình thành sản phẩm ester mới.

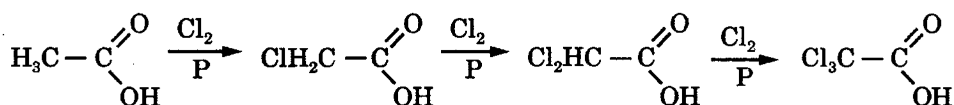


12.5.3 Phản ứng thế Hα (Hell-Vohard-Zelinsky)

Khi cho carboxylic acid tác dụng với Br_2 hoặc Cl_2 và phosphor đỏ (hoặc các dẫn xuất PCl_3, PBr_3), phản ứng thế nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α bằng nguyên tử Br hoặc Cl xảy ra. Phản ứng này được gọi

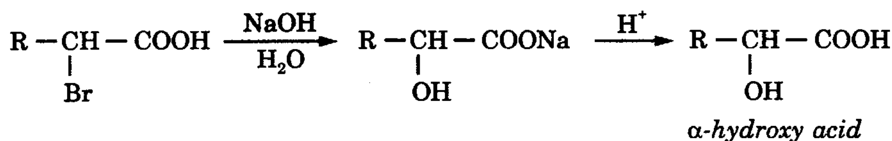
là phản ứng Hell-Vohard-Zelinsky. Phản ứng thế nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α có thể xảy ra nhiều lần để hình thành các dẫn xuất thế tương ứng. Cần lưu ý là phản ứng này chỉ xảy ra ở vị trí carbon α.

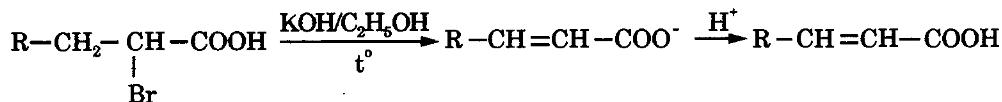






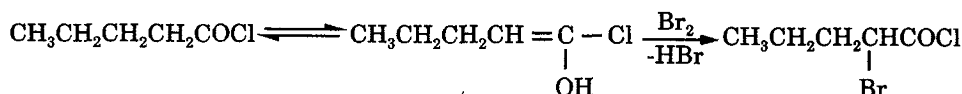
Các dẫn xuất thế halogen của carboxylic acid nói trên vẫn có khả năng tham gia các phản ứng đặc trưng của dẫn xuất alkyl halide (halogenua) đơn giản. Ví dụ các phản ứng thế ái nhân, hoặc phản ứng tách loại trong môi trường kiềm.

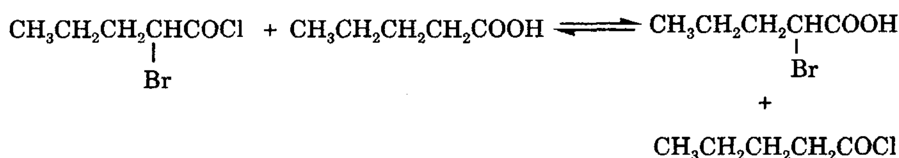




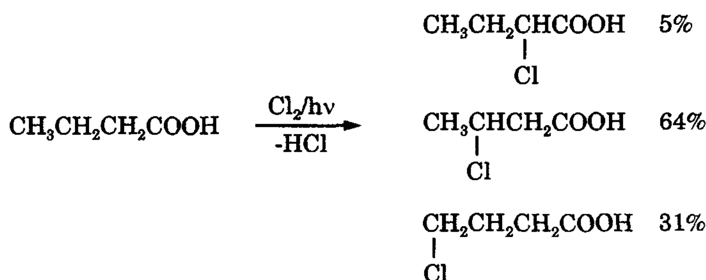
Phản ứng Hell-Vohard-Zelinsky được cho là xảy ra theo cơ chế ion, trong đó bản thân carboxylic acid không trực tiếp tham gia phản ứng với halogen mà chính là dạng enol của dẫn xuất acid chloride tương ứng. Dẫn xuất acid chloride này sinh ra từ phản ứng giữa acid và chất xúc tác PCl_3 hoặc PBr_3. Cần lưu ý là nguyên tử halogen của chất xúc tác không tham gia phản ứng thế nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α.





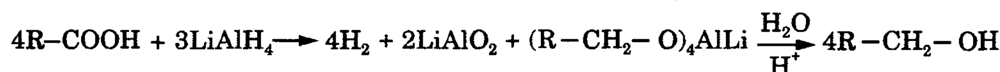


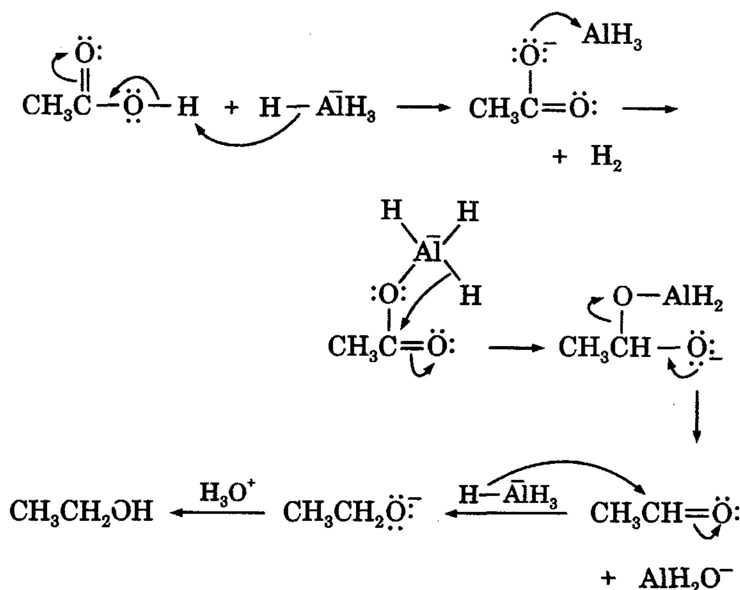
Nếu thực hiện phản ứng halogen hóa carboxylic acid trong điều kiện chiếu sáng (hoặc có mặt các tác nhân sinh ra gốc tự do), phản ứng sẽ xảy ra theo cơ chế gốc tự do. Trong điều kiện đó, tỷ lệ sản phẩm thế nguyên tử hydrogen ở vị trí carbon α rất thấp. Phản ứng thế xảy ra dễ hơn ở các vị trí β, γ.



12.5.4 Phản ứng khử carboxylic acid thành alcohol

Phản ứng khử các carboxylic acid béo mạch dài thành các hợp chất alcohol tương ứng là một phản ứng quan trọng. Thông thường, các hợp chất alcohol mạch ngắn thường dễ điều chế hơn các acid tương ứng. Tuy nhiên các acid béo mạch dài lại dễ dàng tìm thấy hơn trong tự nhiên (dưới dạng dầu mỡ). Carboxylic acid tương đối trơ với nhiều tác nhân khử, chỉ có thể bị khử thành các alcohol tương ứng khi có mặt tác nhân khử mạnh như $LiAlH_4$. Cần lưu ý là các tác nhân khử thông dụng như $NaBH_4$, Na trong alcohol hoặc hydrogen xúc tác cũng không thể khử carboxylic acid thành alcohol tương ứng.





Cơ chế phản ứng khử carboxylic acid thành alcohol bằng tác nhân $LiAlH_4$ có thể được tóm tắt như trên. Ở giai đoạn đầu tiên, hydride anion (H^-) tham gia phản ứng với proton trong carboxylic acid, hình thành một phân tử hydrogen và carboxylate anion. Tác nhân AlH_3 sinh ra có tính ái điện tử, sẽ nhận đôi điện tử từ nguyên tử oxygen tích điện âm trong carboxylate anion để hình thành sản phẩm trung gian có khả năng cho đi một hydride anion thứ hai. Hydride anion thứ hai sẽ tiếp tục tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương trong nhóm C=O, hình thành sản phẩm trung gian aldehyde. Sản phẩm aldehyde trung gian này sẽ bị khử dễ thành alcohol bậc một tương ứng bằng hydride anion từ $LiAlH_4$.

Tác nhân khử $LiAlH_4$ có khả năng khử hầu hết các nhóm chức không no, trừ alkene và alkyne. Do đó, phản ứng khử các carboxylic acid không no thành alcohol không no bằng $LiAlH_4$ sẽ bảo toàn các liên kết đôi C=C, C≡C.

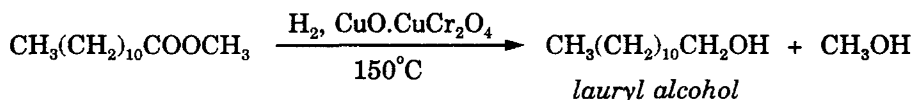


$$CH_2{=}CHCH_2COOH \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ LiAlH_4} CH_2{=}CHCH_2CH_2OH$$

Do $LiAlH_4$ có độ chọn lọc cao nên thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm làm tác nhân khử carboxylic acid thành alcohol cũng như làm tác nhân khử cho nhiều hợp chất khác. Tuy nhiên giá thành của $LiAlH_4$ khá cao nên chỉ được sử dụng rất hạn chế trong

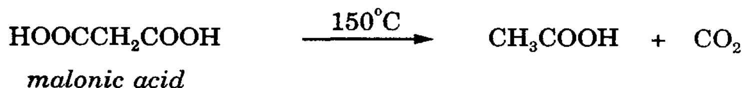
công nghiệp. Ví dụ $LiAlH_4$ được sử dụng để khử một lượng nhỏ tác chất khan hiếm trong công nghiệp dược phẩm.

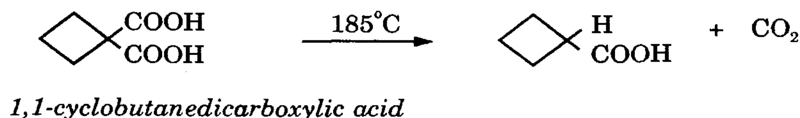
Một phương pháp khác được sử dụng để chuyển hóa carboxylic acid thành alcohol tương ứng bao gồm hai giai đoạn: chuyển hóa acid thành ester và khử hóa ester thành alcohol. Ester có thể được khử thành alcohol bằng nhiều cách khác nhau: hydro hóa xúc tác, sử dụng các tác nhân khử như $LiAlH_4$ hoặc Na trong alcohol. Phản ứng khử sẽ hình thành một alcohol bậc một từ gốc acid và một alcohol từ gốc alcohol trong ester ban đầu. Trong công nghiệp, thường sử dụng xúc tác là một hỗn hợp các oxide $CuO.CuCr_2O_4$. Phản ứng được tiến hành trong thiết bị ở nhiệt độ cao và áp suất cao.

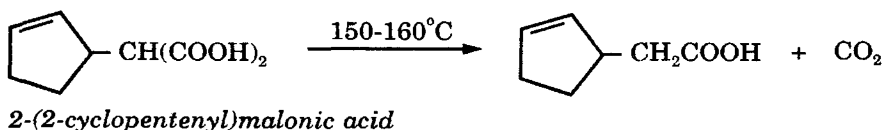


12.5.5 Phản ứng loại nhóm carboxyl

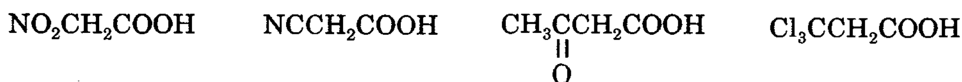
Trong những điều kiện thích hợp, nhóm –COOH hoặc $-COO^-$ của carboxylic acid hoặc muối carboxylate có thể bị loại ra khỏi phân tử dưới dạng CO_2, hình thành sản phẩm alkane tương ứng. Phản ứng loại nhóm carboxyl phụ thuộc nhiều vào cấu tạo gốc hydrocarbon trong phân tử acid. Phản ứng của các carboxylic acid đơn giản thường khó xảy ra, do đó ít được sử dụng. Thông thường, phản ứng chỉ xảy ra tốt trong trường hợp malonic acid ($HOOCCH_2COOH$) và các dẫn xuất của nó. Ví dụ khi đun nóng malonic acid đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy, malonic acid bị phân hủy thành acetic acid và CO_2.



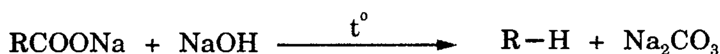




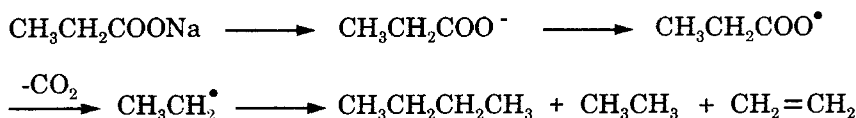
Phản ứng loại này xảy ra dễ hơn khi trong phân tử carboxylic acid có chứa các nhóm thế hút điện tử mạnh như $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-CCl_3$... Ví dụ phản ứng loại nhóm carboxyl của các acid sau đây có thể xảy ra ở nhiệt độ khoảng 100÷150°C, thấp hơn so với trường hợp malonic acid.



Nếu nhiệt phân muối carboxylate natri trong NaOH cũng sẽ thu được alkane. Thực nghiệm cho thấy chỉ những muối của các carboxylic acid đơn giản như CH_3COONa, CH_3CH_2COONa và C_6H_5COONa mới cho hiệu suất cao trong phản ứng này. Phương pháp nhiệt phân muối carboxylate natri trong NaOH thường được sử dụng để điều chế methane trong phòng thí nghiệm.



Khi điện phân các muối carboxylate natri hoặc kali, phản ứng loại nhóm carboxyl cũng xảy ra, hình thành các hợp chất alkane tương ứng. Quá trình điện phân muối carboxylate sẽ thu được sản phẩm chính là alkane có chiều dài mạch carbon gấp đôi so với gốc alkyl ban đầu. Phản ứng đi qua giai đoạn tạo gốc tự do trung gian, nên có thêm một số sản phẩm phụ khác. Ví dụ điện phân dung dịch muối propionate natri sẽ thu được sản phẩm chính là n-butane, và một ít sản phẩm phụ là ethane và ethylene.

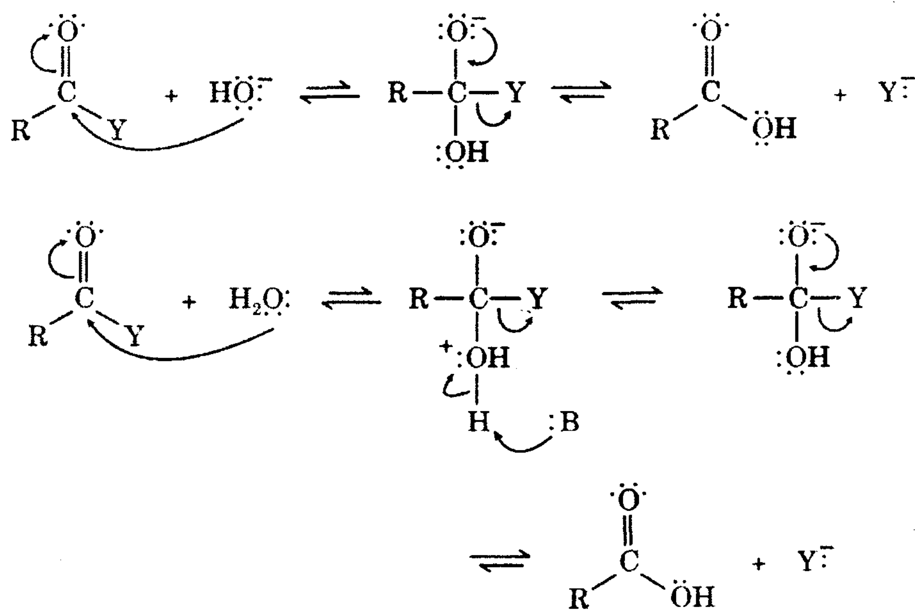


12.6 PHẢN ỨNG CỦA CÁC DẪN XUẤT TỪ CARBOXYLIC ACID

12.6.1 Cơ chế phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl

Các dẫn xuất của carboxylic acid có dạng RCOY như acid chloride, acid anhydride, ester, amide có khả năng tham gia phản ứng với một tác nhân ái nhân do nguyên tử carbon trong nhóm C=O mang

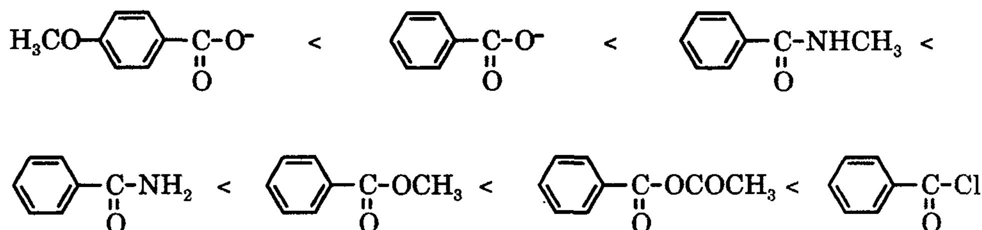
một phần điện tích dương. Tuy nhiên, khác với các hợp chất aldehyde và ketone, nhóm C=O ở đây liên kết với một nhóm thế có khả năng đẩy điện tử theo hiệu ứng liên hợp (+C) và hút điện tử theo hiệu ứng cảm ứng (–I). Do đó, phản ứng cộng hợp ái nhân vào nhóm C=O của các dẫn xuất acid thường không xảy ra, và sự tấn công của tác nhân ái nhân vào nhóm C=O thường đưa đến phản ứng thay thế nhóm –Y trong RCOY bằng tác nhân ái nhân tương ứng (*nucleophilic acyl substitution*).



Cơ chế phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl trong trường hợp đơn giản nhất có thể được tóm tắt như trên đây. Nếu tác nhân ái nhân tích điện âm, ví dụ nhóm OH^-, tác nhân này tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm C=O để hình thành sản phẩm trung gian tương ứng. Trong giai đoạn này, nguyên tử carbon ban đầu ở trạng thái lai hóa sp^2 biến đổi thành trạng thái lai hóa sp^3. Sản phẩm trung gian này được bền hóa bằng cách giải phóng nhóm Y^- có tính base yếu hơn nhóm OH^-. Trong trường hợp tác nhân ái nhân không tích điện âm, ví dụ H_2O, phản ứng xảy ra tương tự. Tuy nhiên, có thêm giai đoạn tách proton từ sản phẩm trung gian dưới tác dụng của bất kỳ tác nhân base nào có khả năng tách proton có mặt trong dung dịch phản ứng. Ví dụ tác nhân base B trong sơ đồ cơ chế

phản ứng ở trên có thể là phân tử H_2O, còn thành phần acid liên hợp HB^+ có thể là H_3O^+.

Do giai đoạn chậm quyết định tốc độ chung của phản ứng là sự tấn công của tác nhân ái nhân vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương trong nhóm C=O, khả năng tham gia phản ứng với một tác nhân ái nhân nào đó sẽ phụ thuộc vào mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon này. Ví dụ trật tự tăng dần khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl của các dẫn xuất RCOX sau đây được sắp xếp như sau:



Các dẫn xuất acid chloride RCOCl tham gia phản ứng dễ dàng nhất do hiệu ứng hút điện tử theo hiệu ứng cảm ứng (–I) của nhóm –Cl. Tiếp theo là các dẫn xuất anhydride RCOOCOR' tương ứng. Các ester tham gia phản ứng chậm hơn do nhóm $-OCH_3$ đẩy điện tử theo hiệu ứng liên hợp (+C) vào nhóm C=O. Khi nhóm –X là $-NH_2$, hiệu ứng đẩy điện tử +C của nguyên tử nitrogen mạnh hơn của nguyên tử oxygen ở nhóm $-OCH_3$. Do đó các dẫn xuất amide tham gia phản ứng thế chậm hơn các ester tương ứng. Trong đó, amide thế với –X là $-NHCH_3$ tham gia phản ứng chậm hơn. Các hợp chất muối carboxylate tham gia phản ứng chậm nhất do nhóm $-O^-$ đẩy điện tử mạnh nhất. Các nhóm thế đẩy điện tử có mặt trong cấu trúc phân tử nếu có tác động đến nguyên tử carbon trong nhóm C=O cũng sẽ làm giảm khả năng tham gia phản ứng.

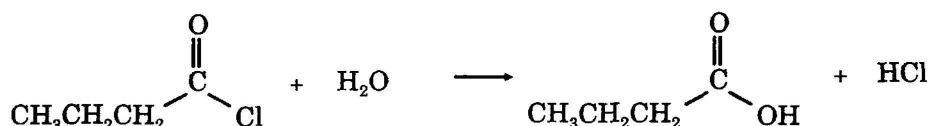
12.6.2 Các phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl tiêu biểu

1-Phản ứng của acid chloride

- Phản ứng thủy phân

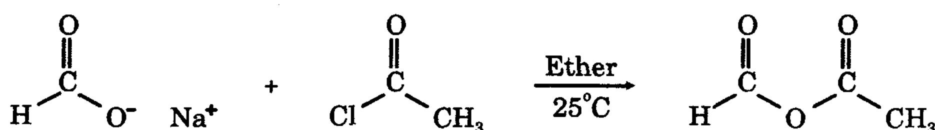
Các hợp chất acid chloride tham gia phản ứng thủy phân dễ dàng để hình thành hợp chất carboxylic acid tương ứng. Ví dụ butyryl

chloride dễ dàng bị thủy phân thành butyric acid. Phản ứng này xảy ra theo cơ chế phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl thông thường. Trong đó ở giai đoạn đầu tiên, nguyên tử oxygen giàu điện tử của phân tử nước tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm C=O. Quá trình phản ứng có giải phóng ra phân tử HCl, do đó phản ứng thường được tiến hành với sự có mặt của một base như NaOH hay pyridine để trung hòa acid sinh ra.

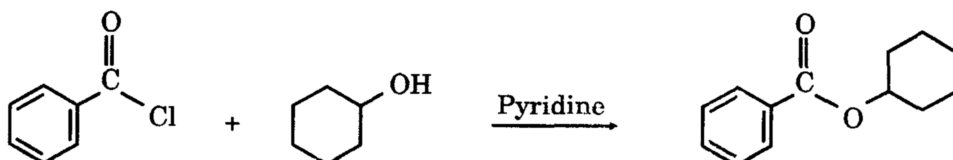


- *Phản ứng hình thành acid anhydride*

Các hợp chất acid chloride có khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl với tác nhân ái nhân là carboxylate anion để hình thành hợp chất acid anhydride tương ứng. Ví dụ acetyl chloride tham gia phản ứng với muối HCOONa ngay ở nhiệt độ thường để hình thành acetic formic anhydride. Phản ứng này có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất anhydride có phân tử đối xứng hoặc không đối xứng.

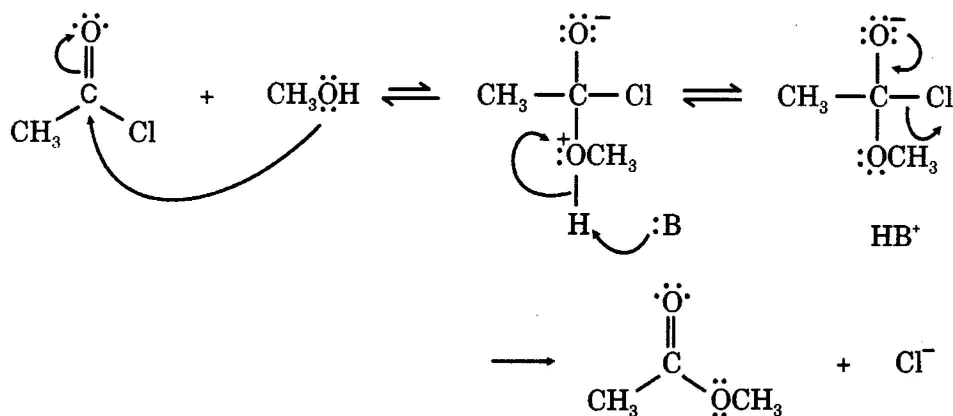


- *Phản ứng hình thành ester*

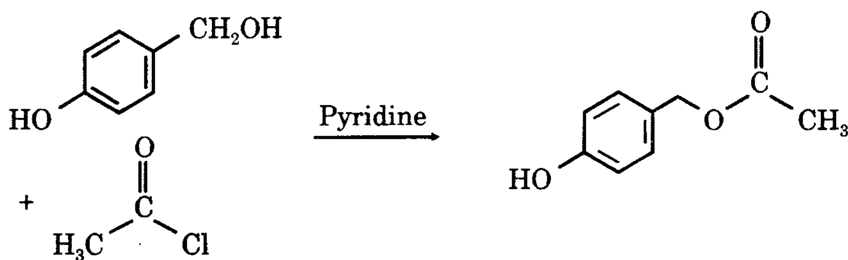


Các hợp chất acid chloride có khả năng tham gia phản ứng dễ dàng với các alcohol để hình thành các hợp chất ester tương ứng. Cơ chế của phản ứng trong trường hợp này tương tự như phản ứng thủy phân acid chloride thành carboxylic acid đã trình bày ở trên. Thực tế,

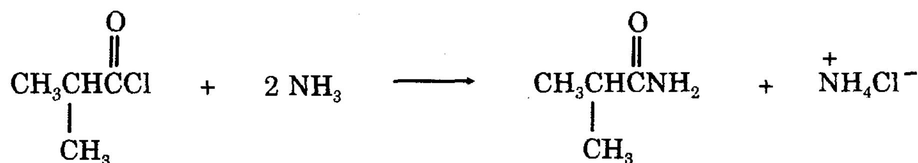
đây là một trong những phương pháp điều chế ester phổ biến thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm. Cơ chế của phản ứng ester hóa trong trường hợp này tương tự như trường hợp phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl tổng quát đã giới thiệu ở trên, và có thể được tóm tắt như sau đây.

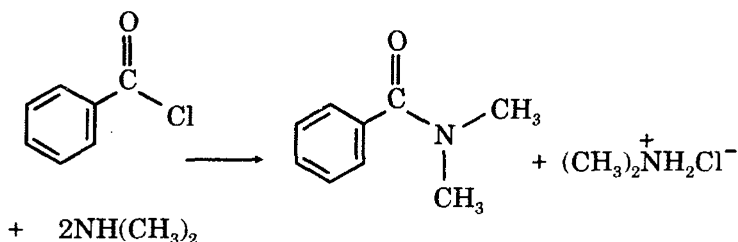


Khác với phản ứng ester hóa từ carboxylic acid và alcohol, phản ứng ester hóa ở đây là phản ứng một chiều và không sử dụng xúc tác acid. Tương tự như phản ứng thủy phân, phản ứng ester hóa của acid chloride thường được tiến hành trong điều kiện có mặt base như NaOH hay pyridine. Cần lưu ý phản ứng ester hóa của acid chloride chịu ảnh hưởng lớn của yếu tố không gian, trong đó phản ứng với alcohol bậc một xảy ra dễ hơn alcohol bậc hai và bậc ba.



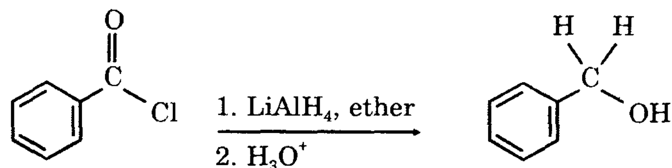
- Phản ứng hình thành amide





Như đã trình bày, các hợp chất acid chloride có khả năng tham gia phản ứng dễ dàng với ammonia để hình thành hợp chất amide bậc một tương ứng. Đây là phương pháp điều chế amide phổ biến thường được sử dụng ở quy mô phòng thí nghiệm. Các hợp chất amine bậc một và bậc hai cũng có khả năng tham gia phản ứng này, tuy nhiên phản ứng của amine bậc ba với acid chloride xảy ra rất khó khăn và cho hiệu suất không đáng kể. Phản ứng thường được tiến hành với một lượng dư amine để trung hòa sản phẩm phụ HCl sinh ra. Tuy nhiên, trong trường hợp amine có giá thành cao, người ta thường sử dụng các base như NaOH hay KOH để trung hòa acid sinh ra từ phản ứng.

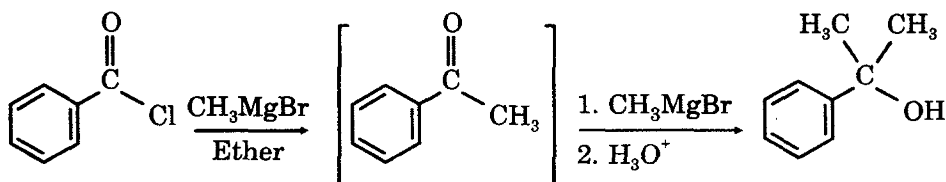
- Phản ứng khử acid chloride hình thành alcohol



Có thể chuyển hóa acid chloride thành alcohol bậc một tương ứng bằng tác nhân khử mạnh như $LiAlH_4$. Phản ứng xảy ra qua giai đoạn trung gian hình thành hợp chất aldehyde do hydride anion (H^-) thay thế nhóm –Cl theo cơ chế phản ứng thế ái nhân ở nhóm acyl thông thường. Không thể tách sản phẩm trung gian aldehyde trong trường hợp này do $LiAlH_4$ có tính khử mạnh, sẽ tiếp tục khử aldehyde

thành sản phẩm alcohol bậc một. Tuy nhiên, phản ứng này ít được sử dụng trong thực tế do có thể tiến hành quá trình khử trực tiếp từ nguyên liệu có giá thành thấp hơn là carboxylic acid thành alcohol bậc một với tác nhân khử $LiAlH_4$.

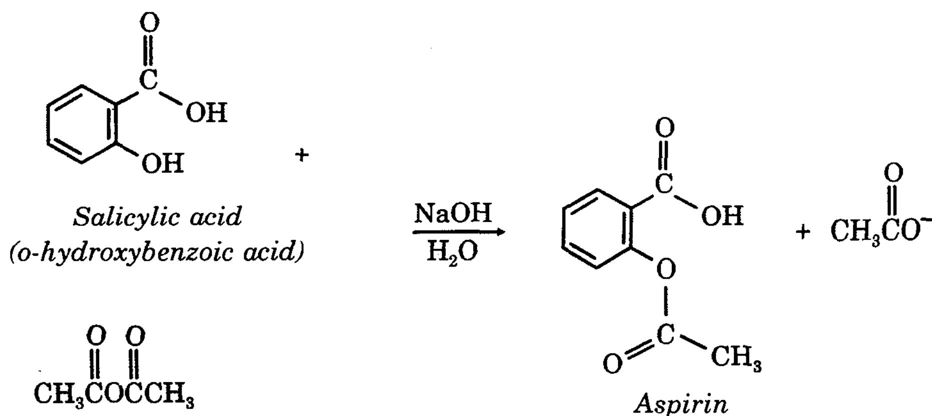
- *Phản ứng với hợp chất cơ magnesium*



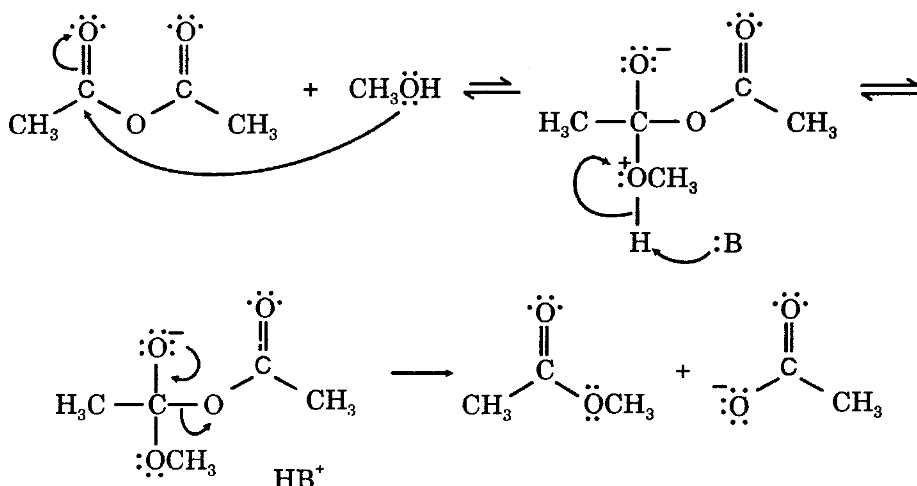
Như đã trình bày ở chương 'Các dẫn xuất halogen và hợp chất cơ magnesium', phản ứng giữa acid chloride với hợp chất cơ magnesium trước hết sẽ hình thành sản phẩm ketone. Tuy nhiên, hợp chất cơ magnesium có tính ái nhân mạnh, dễ dàng tham gia phản ứng tiếp tục với sản phẩm ketone trung gian để hình thành hợp chất alcohol bậc ba chứa hai nhóm thế giống nhau. Thực tế, rất khó tách sản phẩm trung gian ketone ra khỏi hỗn hợp phản ứng, và do đó người ta không sử dụng phương pháp này để điều chế ketone. Ví dụ khi thực hiện phản ứng giữa benzoyl chloride với methylmagnesium bromide sẽ thu được sản phẩm là 2-phenyl-2-propanol mà không thu được sản phẩm trung gian acetophenone.

2- *Phản ứng của acid anhydride*

- *Phản ứng hình thành ester*

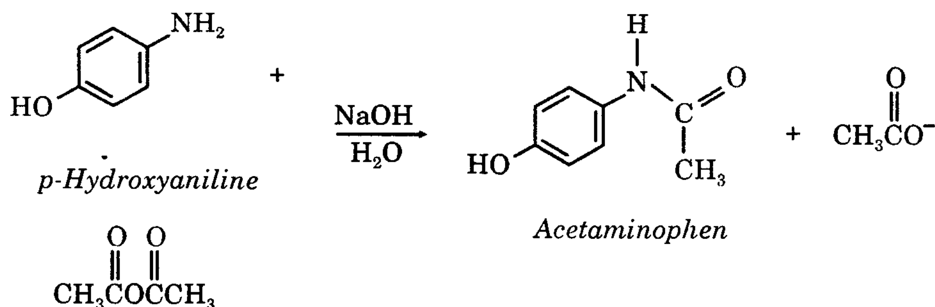


Như đã giới thiệu trước đây, các hợp chất acid anhydride có khả năng tham gia phản ứng dễ dàng với alcohol để hình thành sản phẩm ester và giải phóng một phân tử carboxylic acid. Đây cũng là một phương pháp thường được sử dụng để điều chế ester trong phòng thí nghiệm, đặc biệt là trong trường hợp phản ứng ester hóa với carboxylic acid tương ứng cho hiệu suất thấp. Ví dụ thực hiện phản ứng giữa salicylic acid và acetic anhydride để điều chế aspirin. Khác với phản ứng ester hóa giữa carboxylic và alcohol, phản ứng ester hóa trong trường hợp này là phản ứng một chiều và không cần phải sử dụng thêm xúc tác acid. Phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân ở nhóm acyl như đã giới thiệu ở trên. Cơ chế của phản ứng ester hóa giữa acid anhydride và alcohol có thể được tóm tắt như sau đây.



- *Phản ứng hình thành amide*

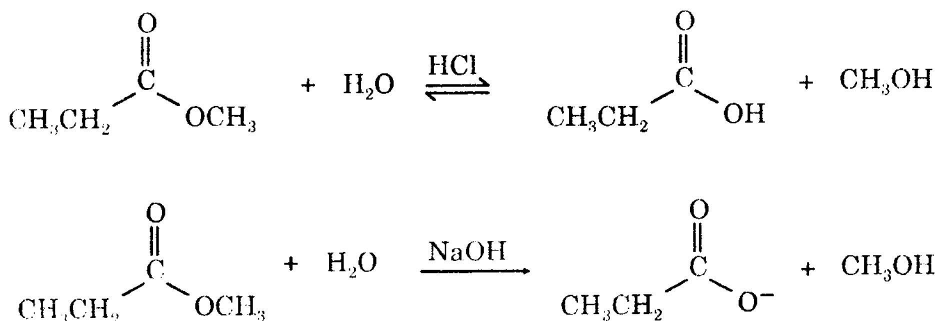
Các hợp chất acid anhydride có thể tham gia phản ứng với amine để hình thành sản phẩm amide tương ứng. Khi bắt đầu từ nguyên liệu là anhydride, chỉ có một nửa của phân tử đi vào sản phẩm. Do đó, theo quan điểm của Hóa học xanh (*Green chemistry*), người ta có xu hướng không sử dụng acid anhydride để điều chế amide. Tuy nhiên, thực tế thì acetic anhydride đã được sử dụng nhiều trong quá trình điều chế các sản phẩm thế của acetamide. Ví dụ có thể thực hiện phản ứng giữa *p*-hydroxyaniline với acetic anhydride để điều chế acetaminophene.



3- Phản ứng của ester

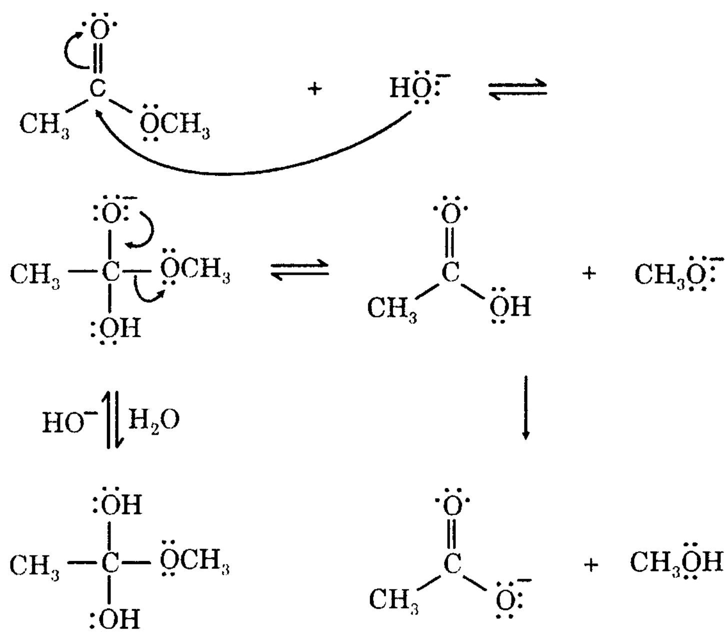
- Phản ứng thủy phân

Có thể thực hiện quá trình thủy phân ester với sự có mặt của xúc tác acid hay có mặt một base. Trong đó, sản phẩm của quá trình thủy phân ester bằng acid là carboxylic acid và alcohol, còn sản phẩm của quá trình thủy phân ester bằng base là muối carboxylate và alcohol. Cần lưu ý phản ứng thủy phân ester trong môi trường acid là phản ứng thuận nghịch, trong khi đó phản ứng thủy phân ester trong môi trường base là phản ứng một chiều. Do một lượng base đã được tiêu thụ trong quá trình phản ứng, vai trò của base trong phản ứng thủy phân ester không phải là một xúc tác thuần túy theo định nghĩa về xúc tác thông thường. Người ta thường gọi base trong trường hợp này là chất thúc đẩy phản ứng thủy phân thay vì là chất xúc tác cho quá trình thủy phân.



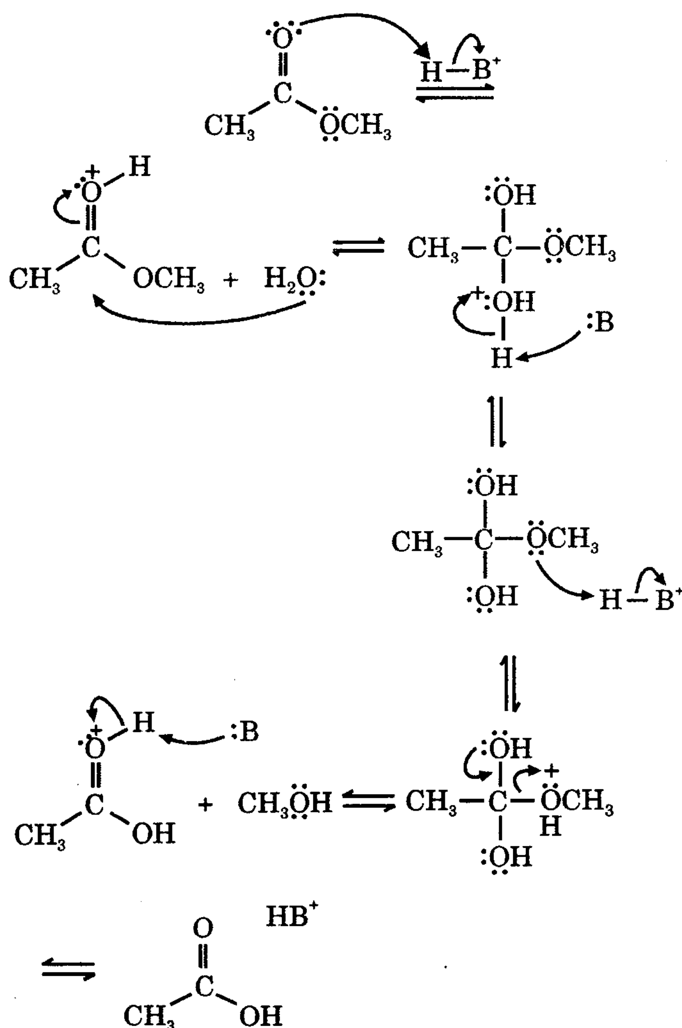
Cơ chế của phản ứng thủy phân một ester tiêu biểu là methyl acetate trong môi trường base có thể được tóm tắt như dưới đây. Ở giai đoạn đầu tiên, anion OH^- tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương của nhóm C=O, chuyển hóa nguyên tử carbon ở trạng thái lai hóa sp^2 thành nguyên tử carbon ở trạng thái

lai hóa sp^3. Ở giai đoạn tiếp theo, sản phẩm trung gian được bền hóa bằng cách giải phóng nhóm CH_3O^-, hình thành hợp chất carboxylic acid. Tuy nhiên, do CH_3O^- có tính base mạnh nên tham gia phản ứng dễ dàng với proton của acid, hình thành sản phẩm sau cùng là muối carboxylate và methanol. Một phần của sản phẩm trung gian có thể được proton hóa để hình thành sản phẩm trung gian thứ hai chứa hai nhóm –OH. Tuy nhiên trong môi trường base, sẽ tồn tại cân bằng giữa hai sản phẩm trung gian này, và sản phẩm sau cùng của phản ứng này vẫn là muối carboxylate và methanol.

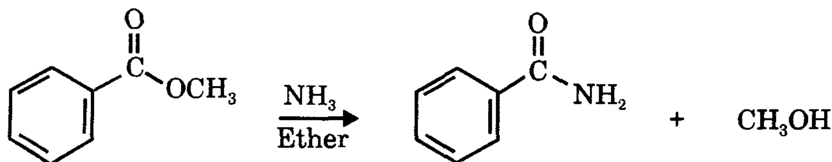


Đối với phản ứng thủy phân methyl acetate trong môi trường acid, giai đoạn đầu tiên là sự proton hóa vào nguyên tử oxygen giàu điện tử trong nhóm C=O. Do đó, mật độ điện tích dương trên nguyên tử carbon trong nhóm C=O được tăng cường. Tiếp theo, tác nhân ái nhân là nguyên tử oxygen giàu điện tích của H_2O sẽ tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương, hình thành sản phẩm trung gian thứ nhất chứa nhóm –OH đã được proton hóa. Ở đây do mật độ điện tử trên nguyên tử oxygen trong nhóm –OH và nhóm $-OCH_3$ không khác nhau nhiều, sẽ có cân bằng giữa sản phẩm trung gian thứ nhất và sản phẩm trung gian thứ hai có nhóm $-OCH_3$ được proton hóa. Sản phẩm trung gian thứ nhất được bền hóa bằng cách

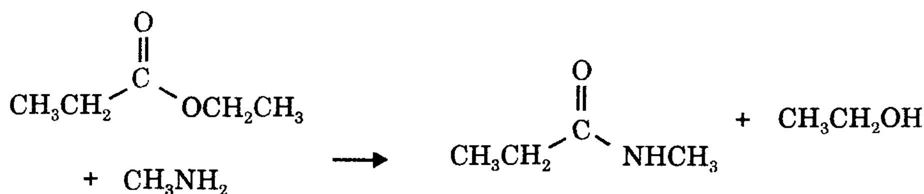
giải phóng một phân tử nước, hình thành ester ban đầu. Sản phẩm trung gian thứ hai được bền hóa bằng cách giải phóng một phân tử methanol, hình thành sản phẩm carboxylic acid. Do có cân bằng giữa hai sản phẩm trung gian nói trên, phản ứng thủy phân ester trong môi trường acid là phản ứng thuận nghịch. Tùy từng điều kiện phản ứng cụ thể, có thể khống chế được chiều của phản ứng này. Ví dụ có thể sử dụng một lượng dư nước để dịch chuyển cân bằng về phía hình thành carboxylic acid, hoặc sử dụng một lượng dư methanol để dịch chuyển cân bằng về phía hình thành ester.

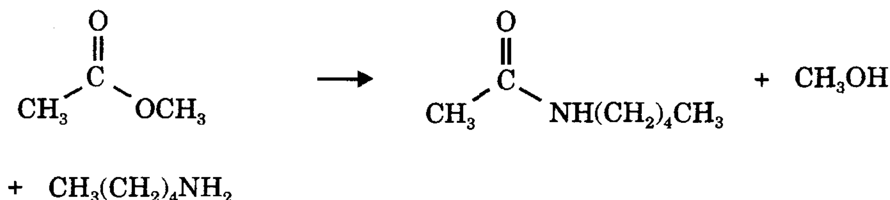


- Phản ứng hình thành amide



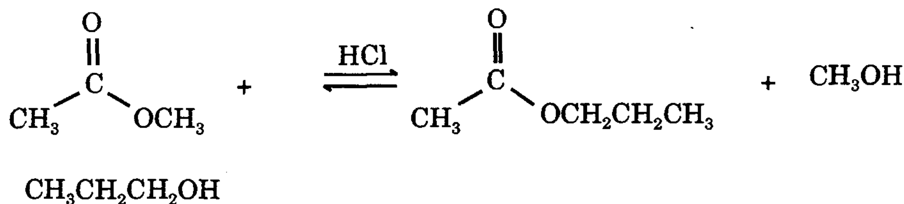
Có thể điều chế các hợp chất amide từ ester bằng phản ứng với ammonia hay các hợp chất amine bậc một tương ứng. Ví dụ thực hiện phản ứng giữa methylbenzoate với ammonia để thu được sản phẩm benzamide. Các hợp chất amide bậc hai cũng có thể được điều chế từ ester theo phương pháp này. Do phản ứng xảy ra tương đối khó khăn, người ta thường sử dụng một lượng dư ammonia hay amine, hoặc chưng tách alcohol hình thành để tăng hiệu suất cho phản ứng.





+ $CH_3(CH_2)_4NH_2$

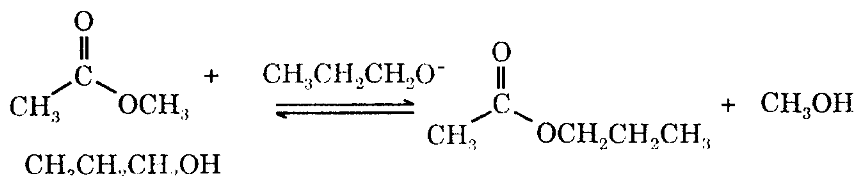
- Phản ứng trao đổi ester



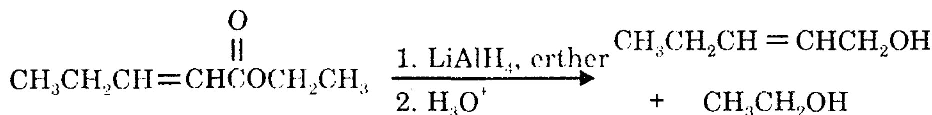
$CH_3CH_2CH_2OH$

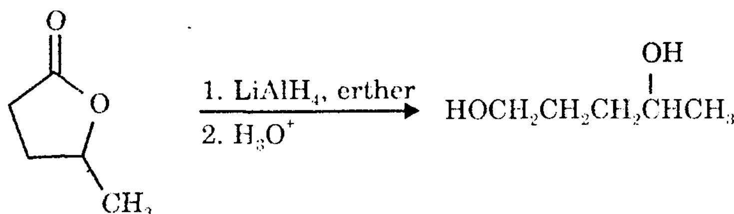
Phản ứng trao đổi ester (*transesterification*) là phản ứng giữa một hợp chất ester với một alcohol để hình thành một sản phẩm ester mới và alcohol mới. Phản ứng trao đổi ester đầu tiên được thực hiện với sự có mặt của xúc tác acid. Cơ chế của phản ứng trong trường hợp này tương tự như phản ứng thủy phân ester trong môi trường acid nói

trên, trong đó phân tử H_2O được thay thế bằng phân tử alcohol. Phản ứng trao đổi ester trong môi trường acid là phản ứng thuận nghịch. Thông thường phải sử dụng một lượng dư alcohol để giúp cho cân bằng dịch chuyển theo chiều thuận, hình thành sản phẩm ester mong muốn. Tuy nhiên, hiện nay phần lớn các phản ứng trao đổi ester được thực hiện với sự có mặt của một base mạnh là các alkoxide anion liên hợp với alcohol. Anion này có tính ái nhân mạnh hơn alcohol, sẽ tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương trong nhóm C=O dễ dàng hơn.

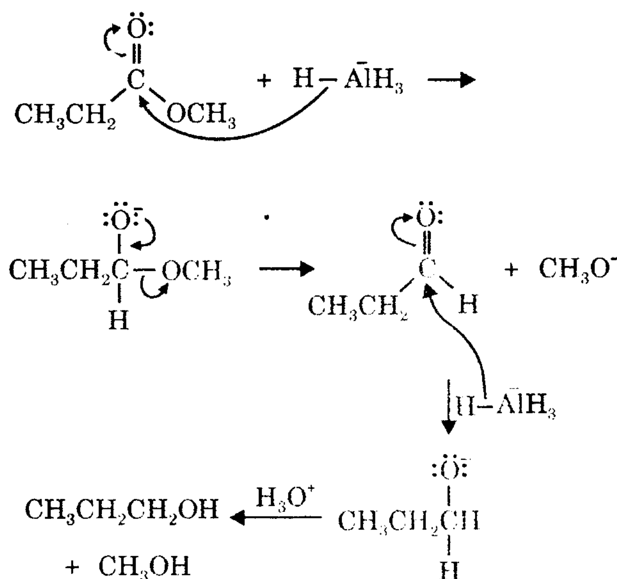


- ***Phản ứng khử ester hình thành alcohol***



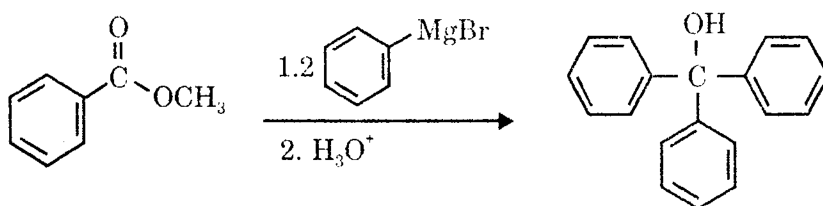


Các hợp chất ester có thể được khử một cách dễ dàng thành hai sản phẩm alcohol tương ứng bằng tác nhân khử mạnh như $LiAlH_4$. Cơ chế của phản ứng khử ester bằng $LiAlH_4$ xảy ra tương tự như trường hợp khử acid chloride thành alcohol đã trình bày ở trên. Trong đó, ở giai đoạn đầu tiên, hydride anion (H^-) sẽ tấn công vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương trong nhóm C=O. Sản phẩm trung gian tương ứng sẽ được bền hóa bằng cách giải phóng alkoxide anion, hình thành sản phẩm aldehyde. Không thể tách sản phẩm trung gian aldehyde trong trường hợp này do $LiAlH_4$ có tính khử mạnh, sẽ tiếp tục khử aldehyde thành sản phẩm alcohol bậc một.



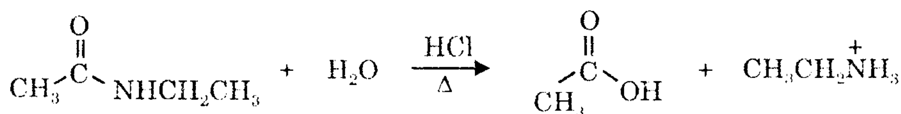
- Phản ứng với hợp chất cơ magnesium

Như đã trình bày ở chương ‘Các dẫn xuất halogen và hợp chất cơ magnesium’, phản ứng giữa ester với hợp chất cơ magnesium trước hết sẽ hình thành sản phẩm ketone. Tuy nhiên, do khả năng tham gia phản ứng của ketone mạnh hơn so với ester và hợp chất cơ magnesium có tính ái nhân mạnh, sản phẩm trung gian ketone dễ dàng tham gia phản ứng tiếp tục để hình thành hợp chất alcohol bậc ba chứa hai nhóm thế giống nhau. Trong trường hợp này, không tách được sản phẩm ketone trung gian.



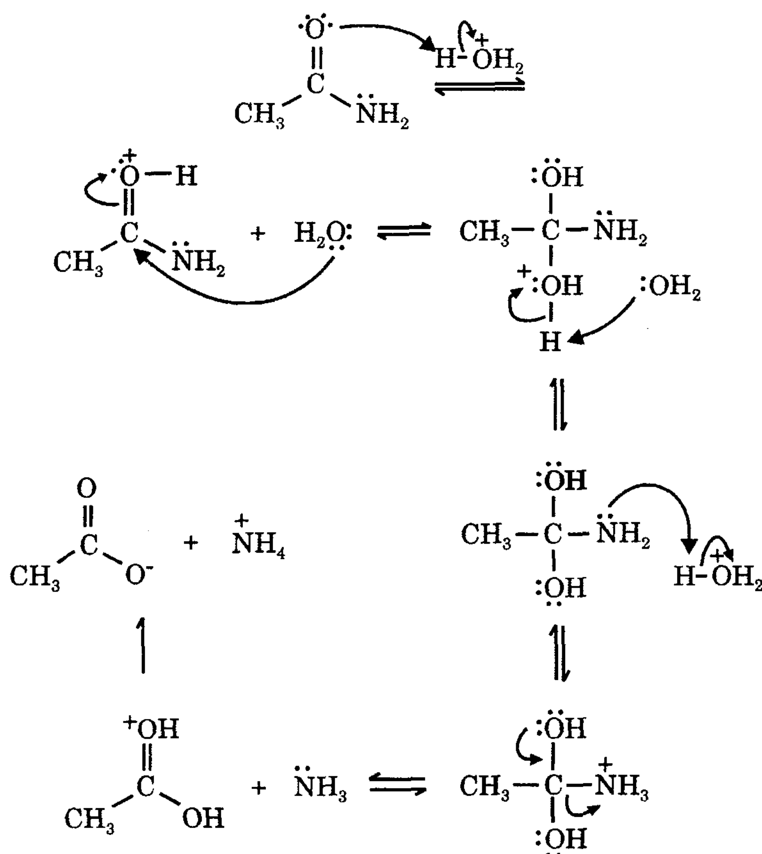
4- Phản ứng của amide

- Phản ứng thủy phân

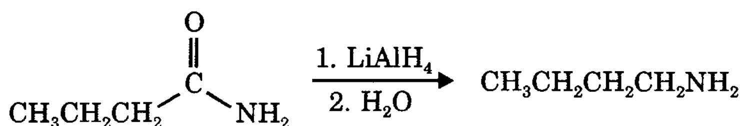


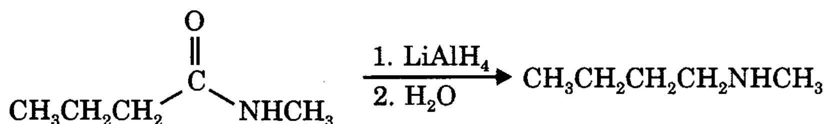
Khả năng tham gia phản ứng với tác nhân ái nhân của amide thấp hơn so với các dẫn xuất khác của carboxylic acid. Thực tế amide

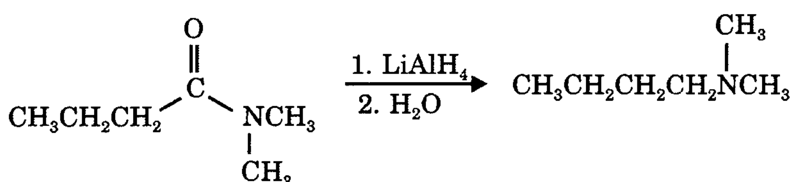
trơ với nhiều tác nhân phản ứng khác nhau. Phản ứng của amide với H_2O không xảy ra ở nhiệt độ thấp hoặc trong điều kiện không có xúc tác. Tuy nhiên, khi thực hiện phản ứng thủy phân ở nhiệt độ cao có mặt xúc tác acid hoặc base, hiệu suất của sản phẩm carboxylic acid hay muối carboxylate hình thành khá cao. Thông thường, người ta thực hiện phản ứng thủy phân amide thành carboxylic acid trong môi trường acid ở nhiệt độ cao. Cơ chế của phản ứng thủy phân amide thành carboxylic acid trong môi trường acid tương tự như trường hợp phản ứng thủy phân ester trong môi trường acid. Tuy nhiên, ở giai đoạn sau cùng, NH_3 được tách ra khỏi sản phẩm trung gian sẽ được proton hóa ngay lập tức thành NH_4^+. Do cation NH_4^+ không có tính ái nhân, phản ứng ở giai đoạn này là phản ứng một chiều. Vì vậy, phản ứng thủy phân amide thành carboxylic acid trong môi trường acid là phản ứng một chiều.

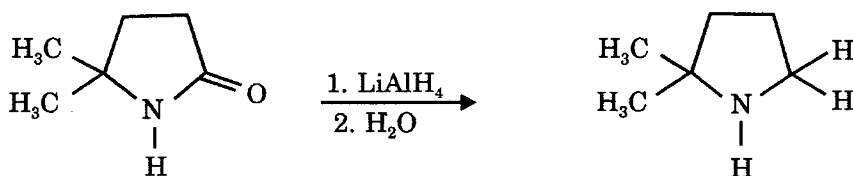


- ***Phản ứng khử amide thành amine***

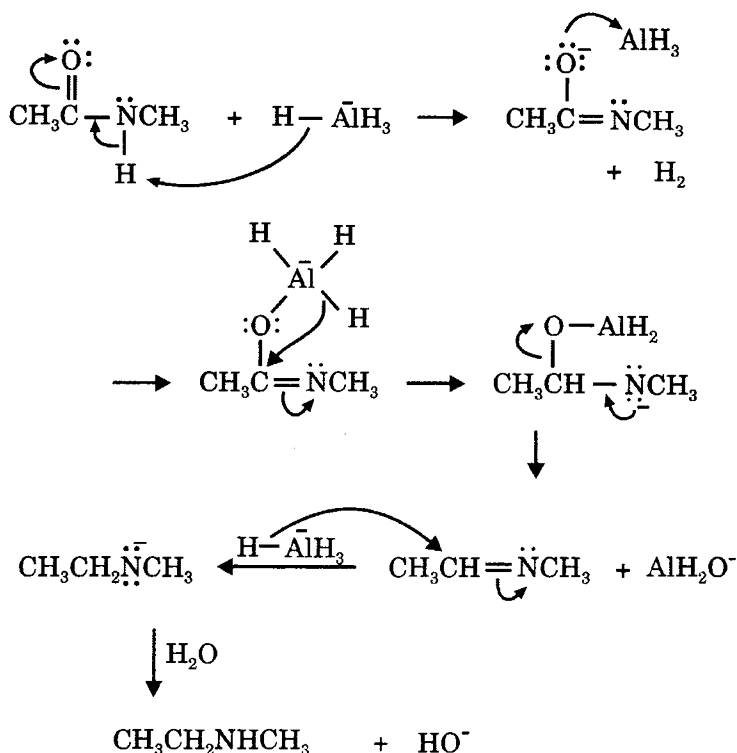








Tương tự như những dẫn xuất khác của carboxylic acid, amide thường chỉ có thể được khử bởi tác nhân khử mạnh là $LiAlH_4$. Các tác nhân khử yếu hơn như $NaBH_4$ hay hydrogen kết hợp với xúc tác kim loại chuyển tiếp không có khả năng khử được amide. Tuy nhiên, sản phẩm khử amide bằng $LiAlH_4$ sẽ là hợp chất amine tương ứng chứ không phải là alcohol. Cơ chế của phản ứng khử amide bằng $LiAlH_4$ gần tương tự như phản ứng khử carboxylic acid. Trong đó, giai đoạn đầu tiên là sự tách proton trên nguyên tử nitrogen nhờ tác dụng của hydride anion để hình thành nhóm C=N. Tiếp theo là sự tấn công của một hydride anion thứ hai vào nguyên tử carbon mang một phần điện tích dương trong nhóm C=N. Thủy phân sản phẩm trung gian hình thành sẽ thu được hợp chất amine tương ứng.



12.7 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA CARBOXYLIC ACID

12.7.1 Các acid béo no đơn chức thường gặp

Acetic acid (CH_3COOH) khan là chất lỏng không màu, có mùi xốc đặc trưng gây cay mắt và đau họng, dễ gây bỏng da, đông đặc ở 16,7°C thành những tinh thể giống như nước đá gọi là 'acetic acid băng' (*glacial acetic acid*). Cũng như các acid khác, acetic acid có khả năng ăn mòn kim loại. Từ xưa, acetic acid đã được sử dụng dưới dạng giấm ăn (dung dịch loãng 5÷8%). Acetic acid là nguồn nguyên liệu để sản xuất ra rất nhiều loại hóa chất. Một trong những ứng dụng quan trọng của acetic acid là nguyên liệu để sản xuất vinylacetate monomer ($CH_3COOCH{=}CH_2$), ứng dụng trong sản xuất xơ sợi như polyvinylacetate cũng như nhiều loại xơ sợi khác. Ngoài ra, acetic acid là nguyên liệu để tổng hợp nhiều loại acetate ester khác có giá trị sử dụng cao như ethylacetate, isoamylacetate...

Acetic acid còn được sử dụng làm dung môi, ví dụ như làm dung môi cho phản ứng tổng hợp terephthalic acid, là nguyên liệu để sản xuất nhựa polyethylene phthalate (PET). Hiện tại, khoảng 10% acetic acid được sử dụng cho mục đích này trong công nghiệp. Ngoài ra, acetic acid còn được sử dụng làm dung môi cho một số phản ứng hữu cơ khác như phản ứng khử nitrobenzene và dẫn xuất thành aniline với xúc tác palladium trên chất mang carbon, hoặc làm dung môi cho một giai đoạn trong quá trình tổng hợp camphor. Ngoài ra, acetic acid còn được sử dụng trong sản xuất các chất kích thích tăng trưởng thực vật (2,4-D và 2,4,5-T), chất diệt cỏ ($ClCH_2COONa$), dược phẩm (aspirin) cũng như trong nhiều lĩnh vực khác.

Một carboxylic acid khá thông dụng là formic acid (HCOOH). Formic acid là chất lỏng không màu, có mùi xốc đặc trưng, được tìm thấy từ thế kỷ 15 trong loài kiến đỏ *Formica rufa* (vì vậy có tên gọi là formic acid). Một trong những ứng dụng quan trọng của formic acid là dùng làm chất bảo quản, ngăn ngừa sự phát triển của vi khuẩn. Ngoài ra, formic acid còn được sử dụng trong công nghiệp dệt (làm dung môi và chất cầm màu nhuộm len, lụa trong môi trường acid), công nghiệp thuộc da (loại rửa vôi) và tổng hợp hữu cơ. Formic acid có đầy đủ các tính chất hóa học của một acid hữu cơ, đặc biệt có thêm tính khử, có khả năng khử được $KMnO_4$, thuốc thử tollen, thuốc thử Fehling.

Các acid béo đơn chức mạch dài thường gặp trong tự nhiên là stearic acid ($n\text{-}C_{17}H_{35}COOH$), palmitic acid ($C_{15}H_{31}COOH$), lauric acid ($C_{11}H_{23}COOH$). Đây là những thành phần chính của mỡ động vật và dầu thực vật dưới dạng triglyceride với glycerol (glycerin). Thủy phân dầu mỡ trong acid sẽ thu được các acid béo mạch dài và glycerin, thủy phân trong kiềm sẽ thu được xà phòng (RCOONa) và glycerin. Các acid béo mạch dài được sử dụng để sản xuất xà phòng. Ngoài ra các acid béo này hoặc triglyceride của chúng được khử thành các alcohol mạch dài tương ứng, là nguồn nguyên liệu để sản xuất các chất hoạt động bề mặt quan trọng.

12.7.2 Các acid béo không no đơn chức thường gặp

Các carboxylic acid béo không no đơn chức thường gặp có liên kết đôi C=C hoặc C≡C trong phân tử. Các acid này có đầy đủ các tính chất hóa học của acid hữu cơ. Ngoài ra, do sự có mặt của các liên kết π trong phân tử, chúng có khả năng tham gia các phản ứng đặc trưng

của alkene, alkyne như phản ứng hydro hóa xúc tác, phản ứng cộng hợp halogen, cộng hợp nước, phản ứng oxy hóa bằng $KMnO_4$, phản ứng đóng vòng Diels-Alder, các phản ứng trùng hợp và đồng trùng hợp với các monomer khác.

Acid béo không no đơn chức thường gặp là acrylic acid (CH_2=CHCOOH) và metacrylic acid (CH_2=C(CH_3)COOH), là những chất lỏng không màu có mùi xốc đặc trưng. Khi tham gia phản ứng với alcohol sẽ hình thành các ester acrylate và metacrylate. Các acid hoặc ester này tham gia phản ứng trùng hợp hoặc đồng trùng hợp với các monomer khác như acrylonitrile, styrene, butadiene... hình thành các polymer hoặc co-polymer, được sử dụng trong các ngành công nghiệp sản xuất chất dẻo, chất kết dính cũng như công nghiệp sản xuất sơn, thủy tinh hữu cơ...

12.7.3 Các acid thơm thường gặp

Carboxylic acid thơm đơn giản nhất là benzoic acid (C_6H_5COOH), là chất rắn không màu, không tan trong nước lạnh (3,4g/l ở 25°C) nhưng tan được trong nước sôi. Benzoic acid có tính acid mạnh hơn acetic acid, và có đầy đủ các tính chất hóa học của một acid hữu cơ. Ngoài ra, nhân thơm của benzoic acid cũng có khả năng tham gia các phản ứng thế ái điện tử như nitro hoá, sulfo hóa, halogen hóa... Benzoic acid có khả năng ức chế sự phát triển của một số loại vi khuẩn và nấm, nên được sử dụng làm chất bảo quản thực phẩm dưới dạng muối Na, K, Ca. Tuy nhiên những năm gần đây, có nghiên cứu cho rằng chất bảo quản thực phẩm này có khả năng tham gia phản ứng với asorbic acid (vitamin C) có trong thực phẩm để hình thành một lượng nhỏ benzene.

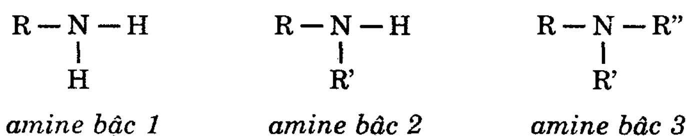
Một số dicarboxylic acid thơm như terephthalic acid (*p*-$C_6H_4(COOH)_2$) là một monomer quan trọng của ngành công nghệ sản xuất xơ sợi tổng hợp (sợi polyester) và sản xuất chất dẻo (*polyethylene terephthalate – PET*). Phthalic acid (*o*-$C_6H_4(COOH)_2$) được sử dụng để điều chế các amine bậc một theo phương pháp tổng hợp Gabriel. Khác với phương pháp alkyl hóa NH_3 bằng dẫn xuất alkyl halide hoặc bằng alcohol, phương pháp Gabriel chỉ cho sản phẩm duy nhất là amine bậc một mà không hình thành amine bậc hai hay bậc ba. Ngoài ra, các dicarboxylic acid thơm này là nguyên liệu để tổng hợp nhiều hóa chất quan trọng khác.

Chương 13

CÁC HỢP CHẤT AMINE - DIAZONIUM

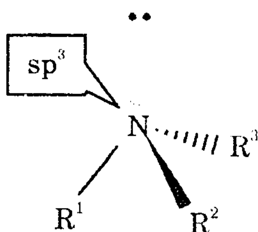
13.1 CẤU TẠO CHUNG

Amine là tên gọi chung của các hợp chất hữu cơ được hình thành bằng cách thay thế một hay nhiều nguyên tử hydrogen của NH_3 bằng các gốc hydrocarbon, có thể là các gốc hydrocarbon no, không no (gọi là amine béo), hoặc các gốc hydrocarbon thơm (gọi là amine thơm). Tùy thuộc vào số lượng gốc hydrocarbon liên kết với nguyên tử nitrogen của amine, người ta chia amine thành ba loại: *amine bậc một, amine bậc hai, và amine bậc ba.* Cần lưu ý là cách phân loại bậc của amine hoàn toàn khác với cách phân loại bậc của các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) hoặc của alcohol, trong đó bậc của chúng được phân loại dựa trên bậc của nguyên tử carbon liên kết với nguyên tử halogen hay nhóm –OH.



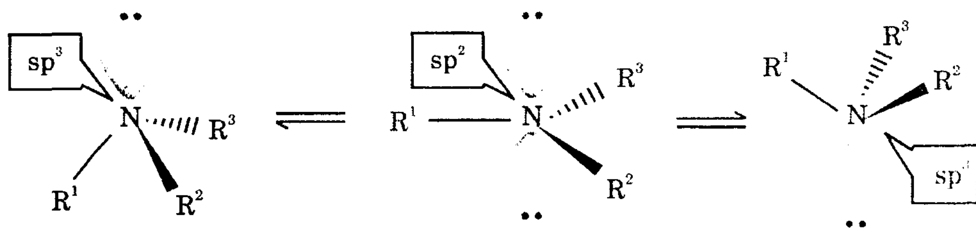
Tương tự như trường hợp NH_3, nguyên tử nitrogen trong amine ở trạng thái lai hóa sp^3. Các nguyên tử hydrogen (hoặc các nhóm thế hydrocarbon) liên kết với nitrogen được bố trí ở ba đỉnh của một hình tứ diện. Đôi điện tử tự do trên orbital sp^3 còn lại được bố trí ở đỉnh còn lại của hình tứ diện (H.13.1). Trong methylamine CH_3NH_2, độ dài liên kết N–H vào khoảng 1,01 Å, ngắn hơn so với độ dài liên kết C–H trong các alkane (1,1 Å). Độ dài liên kết C–N vào khoảng 1,47 Å, nằm giữa độ dài liên kết C–C trong các alkane (1,54 Å) và độ dài liên kết C–O trong các alcohol (1,43 Å). Góc liên kết H–N–H của methylamine vào khoảng 106°, nhỏ hơn góc liên kết H–C–H của nguyên tử carbon

sp^3 (109° 5'), trong khi đó góc liên kết C–N–H có giá trị lớn hơn, vào khoảng 112°.



Hình 13.1 *Sự bố trí các nhóm thế của amine trong không gian*

Do các amine có cấu trúc tứ diện, nếu amine bậc ba chứa ba nhóm thế hoàn toàn khác nhau thì nguyên tử nitrogen của amine sẽ trở thành trung tâm bất đối xứng (không trùng với ảnh trong gương). Đôi điện tử tự do của nitrogen có thể được xem là nhóm thế nhỏ nhất trong bốn 'nhóm thế' xung quanh nguyên tử nitrogen. Các amine như vậy sẽ có hai đồng phân quang học (một đôi đối quang). Tuy nhiên, khác với trường hợp đôi đối quang của carbon, đôi đối quang của amine chuyển hóa qua lại rất nhanh. Hiện tượng này được gọi là sự nghịch đảo amine (*amine inversion*). Sự nghịch đảo amine diễn ra qua giai đoạn trung gian, trong đó nguyên tử nitrogen chuyển từ trạng thái lai hóa sp^3 sang sp^2 (H.13.2). Năng lượng cần thiết cho sự nghịch đảo amine chỉ vào khoảng 6 k*cal/mol*, chỉ vào khoảng gấp đôi năng lượng cần thiết để các nhóm thế xoay xung quanh liên kết đơn carbon-carbon. Do đó sự chuyển hóa qua lại của đôi đối quang của amine xảy ra dễ dàng và không thể cô lập từng đồng phân riêng rẽ.

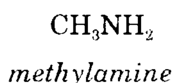


Hình 13.2 *Sự nghịch đảo amine*

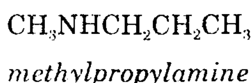
13.2 DANH PHÁP

13.2.1 Tên thông thường

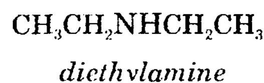
Tên thông thường của các amine được gọi bằng cách đặt tên gốc alkyl (liên kết trực tiếp với nguyên tử nitrogen) đi trước tiếp vĩ ngữ 'amine'. Theo cách gọi tên như vậy, amine có tên thông thường là *alkylamine*. Nếu có hai hoặc ba gốc alkyl liên kết với nitrogen (trường hợp amine bậc hai và amine bậc ba), các gốc alkyl được sắp xếp theo thứ tự của bảng chữ cái. Lưu ý tên gốc alkyl được viết liền với tiếp vĩ ngữ '*amine*'.



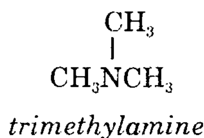
methylamine



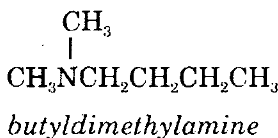
methylpropylamine



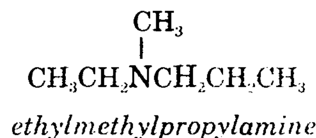
diethylamine



trimethylamine



butyldimethylamine



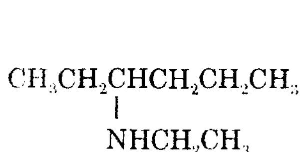
ethylmethylpropylamine

13.2.2 Tên IUPAC

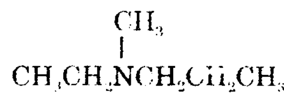
Theo cách gọi tên IUPAC, các amine không chứa thêm các nhóm chức khác trong phân tử như –COOH, –CHO, –OH... sẽ được gọi tên dựa trên cách gọi tên của alkane tương ứng, sau đó đổi tiếp vĩ ngữ *-e* trong alkane thành *–amine*. Theo cách gọi tên như vậy, các amine sẽ có tên IUPAC là *alkanamine*. Đánh số mạch carbon sao cho nguyên tử carbon liên kết với nguyên tử nitrogen có số thứ tự nhỏ nhất. Các nhóm alkyl còn lại liên kết trực tiếp với nitrogen được thêm tiếp đầu ngữ *N*- để không nhầm lẫn với các gốc alkyl liên kết với carbon.



butanamine

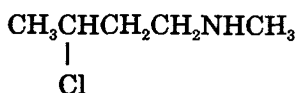
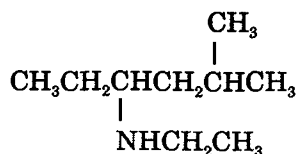


N-ethyl-3-hexanamine

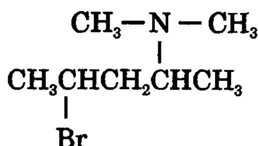
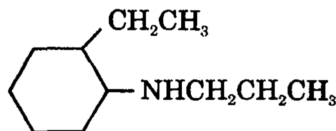


N-ethyl-N-methyl-1-propanamine

Các nhóm thế hydrocarbon hay các nhóm thế halogen sẽ được sắp xếp theo trật tự của bảng chữ cái, bất kể các nhóm thế này liên kết với nguyên tử nitrogen hay với mạch carbon. Tương tự như các hợp chất khác, đánh số thứ tự sao cho các nhóm thế có số thứ tự nhỏ nhất.

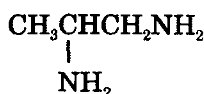



3-chloro-N-methyl-1-butanamine *N-ethyl-5-methyl-3-hexanamine*

4-bromo-N,N-dimethyl-2-pentanamine *2-ethyl-N-propylcyclohexanamine*

Nếu hợp chất amine có chứa nhiều nhóm amine, dùng tiếp vĩ ngữ diamine, *triamine, tetraamine...* sau tên alkane tương ứng.



1,2-propandiamine



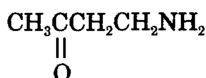
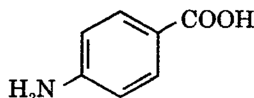
1,6-hexandiamine

Mức độ ưu tiên thứ tự các nhóm thế khác nhau trong hệ danh pháp IUPAC được sắp xếp theo trật tự:



$$-COOH > -CHO > >C{=}O > -OH > -NH_2...$$

Do đó, nếu trong phân tử amine có chứa các nhóm chức ưu tiên hơn thì nhóm $-NH_2$ chỉ được xem là một nhóm thế của các hợp chất tương ứng, gọi là nhóm –amino.

2-aminoethanol *4-amino-2-butanone* *4-aminobenzoic acid*

13.2.3 Tên của các amine vòng

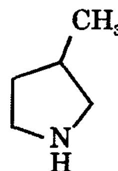
Các amine của hợp chất chứa vòng no được gọi tên dựa vào cách gọi tên của cycloalkane tương ứng, trong đó sử dụng tiếp đầu ngữ aza để chỉ sự có mặt của nitrogen trong vòng. Tuy nhiên, hầu hết các amine này đều có tên thông thường và tên thông thường được sử dụng phổ biến hơn.



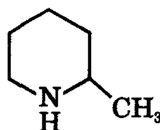
azacyclopropane
aziridine



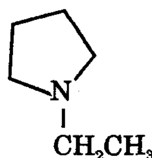
azacyclobutane
azetidine



3-methylazacyclopentane
3-methylpyrrolidine

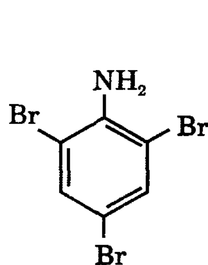


2-methylazacyclohexane
2-methylpiperidine

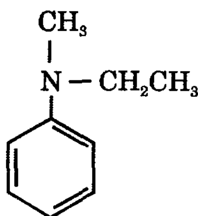


N-ethylazacyclopentane
N-ethylpyrrolidine

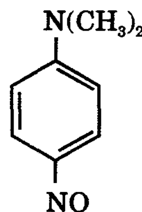
Các amine thơm thường được gọi tên như là dẫn xuất của amine thơm đơn giản nhất là aniline ($C_6H_5NH_2$). Một số tên thông thường của amine thơm được IUPAC sử dụng làm tên chính thức. Riêng trường hợp dẫn xuất amino của toluene có tên gọi là toluidine. Tên của một số dẫn xuất của aniline được gọi như sau:



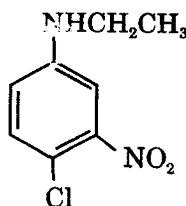
2,4,6-tribromoaniline



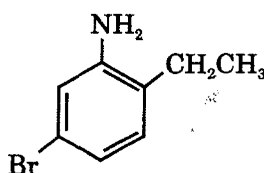
N-ethyl-N-methylaniline



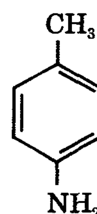
p-nitroso-N,N-dimethylaniline



4-chloro-N-ethyl-3-nitroaniline



5-bromo-2-ethylaniline

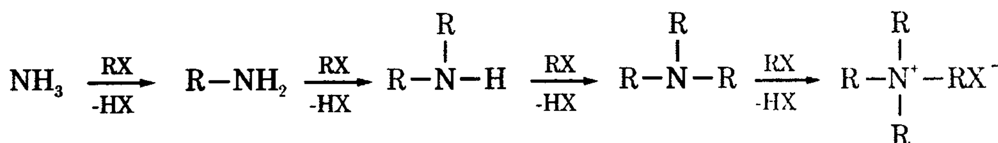


p-toluidine

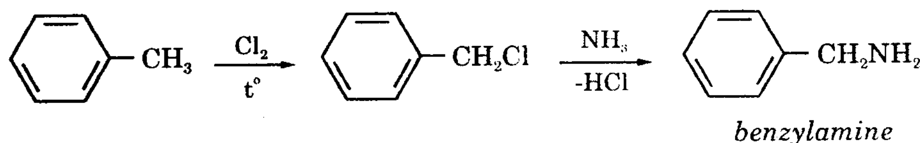
13.3 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

13.3.1 Alkyl hóa NH_3 bằng dẫn xuất halogen

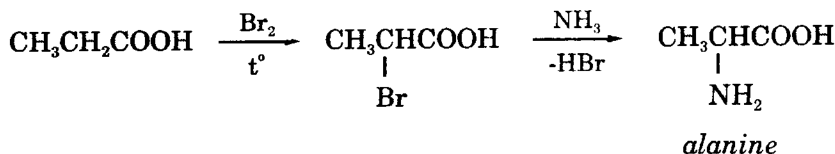
Phản ứng giữa NH_3 và các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) RX có thể được sử dụng để tổng hợp các amine. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân vào nguyên tử carbon no của dẫn xuất RX. Thực tế, phản ứng alkyl hóa NH_3 rất khó dừng lại ở giai đoạn hình thành amine bậc một, do amine vừa mới hình thành lại có tính ái nhân cao hơn NH_3. Phản ứng thế tiếp tục xảy ra, đưa đến việc hình thành một hỗn hợp nhiều sản phẩm khác nhau: amine bậc một, amine bậc hai, amine bậc ba, và muối ammonium bậc bốn. Khi sử dụng một lượng dư NH_3 trong phản ứng alkyl hóa, có thể hạn chế sự hình thành các sản phẩm amine bậc cao và làm tăng hiệu suất của amine bậc một. Trừ trường hợp của methylamine, các amine bậc một khác có thể được tách ra khỏi hỗn hợp các sản phẩm bằng phương pháp chưng cất.



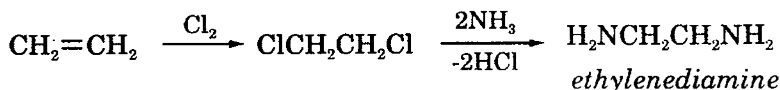
Một số ví dụ tổng hợp amine theo phương pháp này:



benzylamine



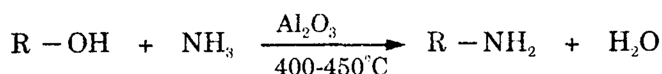
alanine



ethylenediamine

13.3.2 Alkyl hóa NH_3 bằng alcohol

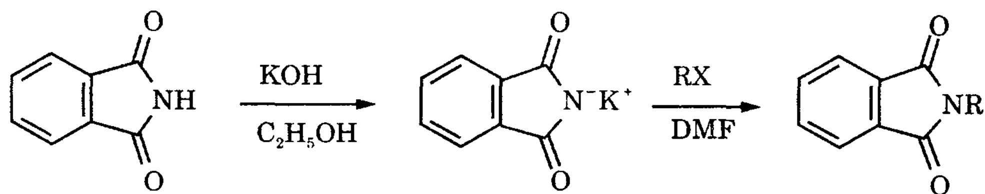
Phản ứng alkyl hóa NH_3 bằng alcohol xảy ra với sự có mặt của xúc tác Al_2O_3 ở nhiệt độ khoảng 400÷450°C, hình thành các amine tương ứng. Cần lưu ý là phản ứng này cũng có khả năng hình thành nhiều sản phẩm amine có bậc khác nhau, tương tự như phản ứng alkyl hóa NH_3 bằng các dẫn xuất alkyl halide (halogenua) nói trên. Trong công nghiệp, phương pháp này được sử dụng để điều chế methylamine, dimethylamine và trimethylamine từ CH_3OH và NH_3. Các almine có trọng lượng phân tử cao hơn được điều chế từ dẫn xuất alkylhalide nói trên.



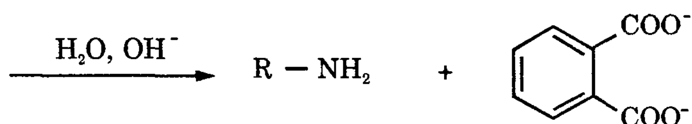
$$R-OH + NH_3 \xrightarrow[400\text{-}450^\circ C]{Al_2O_3} R-NH_2 + H_2O$$

13.3.3 Phương pháp Gabriel

Phương pháp tổng hợp Gabriel, hay còn gọi là phương pháp alkyl hóa gián tiếp, được sử dụng để điều chế các amine bậc một. Khác với phương pháp alkyl hóa NH_3 bằng dẫn xuất alkyl halide hoặc bằng alcohol, phương pháp Gabriel chỉ cho sản phẩm duy nhất là amine bậc một mà không hình thành amine bậc hai hay bậc ba. Phương pháp này sử dụng muối kali của phthalimide, đóng vai trò là một tác nhân ái nhân trong phản ứng thế với dẫn xuất alkylhalide. Sản phẩm của phản ứng này không có khả năng phản ứng tiếp, mà dễ dàng bị thủy phân trong môi trường acid hoặc base để hình thành amine bậc một tương ứng.

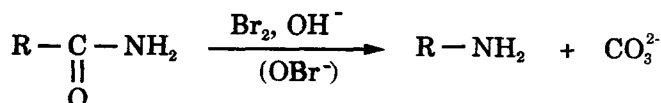


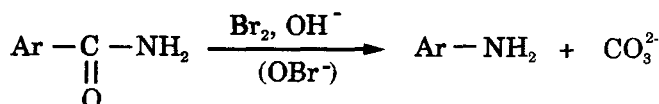
phthalimide



13.3.4 Phản ứng chuyển vị Hofmann

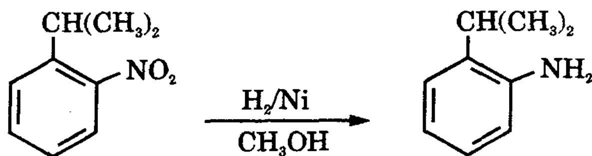
Phản ứng chuyển vị Hofmann chuyển hóa amide bậc một thành amine bậc một tương ứng dưới tác dụng của Br_2 hay Cl_2 trong dung dịch kiềm, thường là NaOH. Sản phẩm amine hình thành sẽ ít hơn amide ban đầu một nguyên tử carbon. Phản ứng xảy ra với cả amide của hợp chất béo và amide của hợp chất thơm, hình thành amine béo và amine thơm tương ứng.

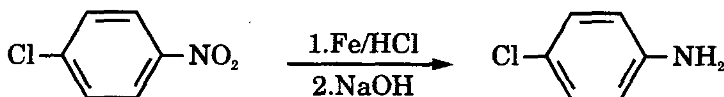


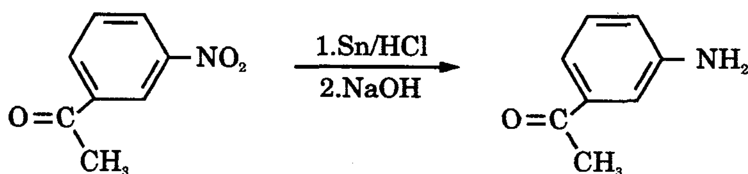


13.3.5 Khử hóa hợp chất nitro

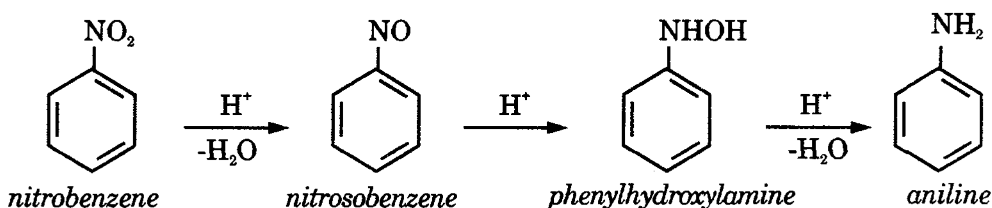
Các hợp chất nitro có thể bị khử thành các amine tương ứng với các tác nhân khử thích hợp. Đây là phương pháp quan trọng điều chế các amine thơm (aniline và dẫn xuất) từ các hợp chất nitro thơm tương ứng. Có thể sử dụng tác nhân khử là hydrogen với xúc tác là các kim loại chuyển tiếp như Ni, Pt, Pd. Cần lưu ý là nếu trong phân tử của hợp chất nitro ban đầu có các nhóm chức dễ bị hydro hóa như C=C hay C=O thì không sử dụng phương pháp này. Một tác nhân khử quan trọng khác là hỗn hợp của HCl với các kim loại như Fe hoặc Sn. Khi sử dụng Fe, lượng HCl thường dùng ít hơn lý thuyết do HCl sẽ được tái sinh trong quá trình khử.





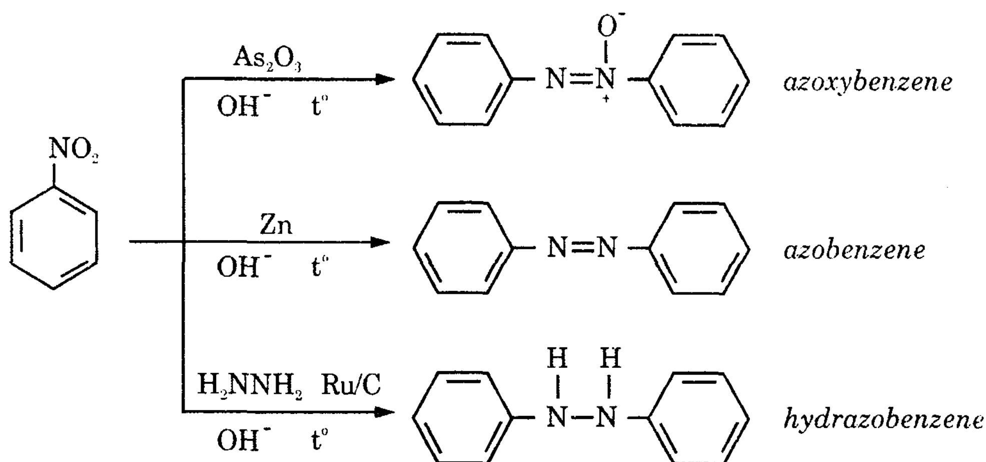


Phản ứng khử hợp chất nitro bằng kim loại trong acid có thể cho nhiều sản phẩm khác nhau, tùy thuộc vào điều kiện phản ứng. Trong môi trường acid, phản ứng khử nitrobenzene đi qua nhiều giai đoạn trung gian tạo thành các hợp chất nitrosobenzene, phenylhydroxylamine, trước khi chuyển hóa thành aniline. Tuy nhiên, trong môi trường acid, các sản phẩm trung gian có khả năng phản ứng rất cao nên thường không tách được chúng ra khỏi hỗn hợp phản ứng mà chỉ thu được sản phẩm aniline.

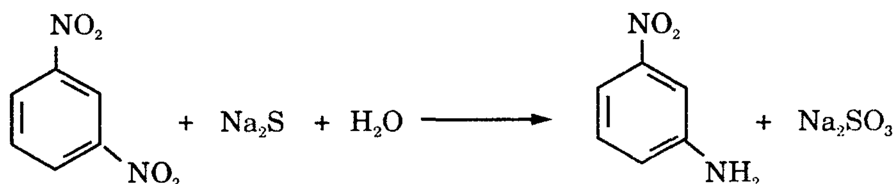


Khi thực hiện phản ứng khử trong môi trường trung tính, có thể tách được sản phẩm trung gian. Ví dụ khử nitrobenzene bằng tác nhân Zn/NH_4Cl ở nhiệt độ khoảng 65°C có thể thu được phenylhydroxylamine với hiệu suất khoảng 62÷68%. Hợp chất phenylhydroxylamine này có thể tham gia phản ứng oxy hóa trở lại thành nitrosobenzene, hoặc có thể tham gia phản ứng khử thành aniline trong môi trường acid hoặc bằng phương pháp hydro hóa xúc tác nói trên.

Phản ứng khử nitrobenzene trong môi trường base rất phức tạp. Trong môi trường base, các hợp chất trung gian ngưng tụ với nhau để tạo thành các hợp chất chứa hai vòng thơm như azoxybenzene, azobenzene, hydrazobenzene. Thực nghiệm cho thấy rằng có thể tổng hợp được azoxybenzene bằng phản ứng ngưng tụ giữa phenylhydroxylamine và notrosobenzene trong môi trường base.

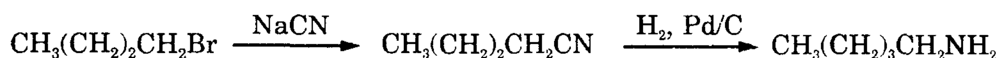


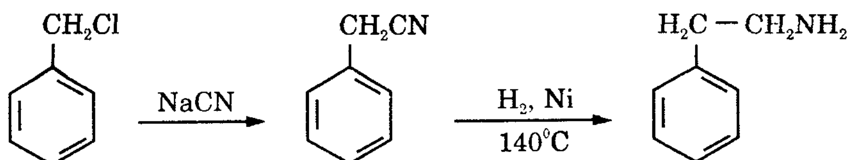
Các hợp chất nitro còn có thể bị khử thành các amine tương ứng dưới tác dụng của các tác nhân khử như Na_2S, $(NH_4)_2S$, hoặc sử dụng hỗn hợp NH_3 và H_2S trong ethanol. Các tác nhân này có tính khử yếu hơn, nhưng có độ chọn lọc cao hơn. Khi trong phân tử có nhiều nhóm nitro, nếu sử dụng một lượng vừa đủ các tác nhân khử này thì chỉ có một nhóm nitro bị khử thành amine.



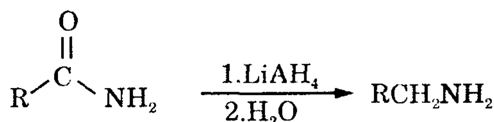
13.3.6 Khử hóa các hợp chất chứa nitrogen khác

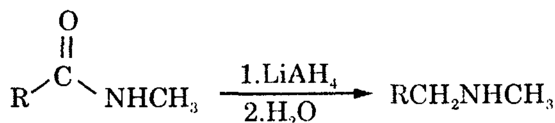
Từ các hợp chất nitrile có thể điều chế được các amine bậc một bằng cách thực hiện phản ứng khử bằng hydrogen với sự có mặt của các xúc tác kim loại chuyển tiếp như Ni, Pd, Pt, hoặc bằng tác nhân khử $LiAlH_4$. Do các hợp chất nitrile thường được điều chế bằng phản ứng thế ái nhân của các hợp chất alkyl halide (halogenua), có thể nói đây là phương pháp điều chế amine bậc một từ các dẫn xuất alkyl halide tương ứng, trong đó phân tử có thêm một nguyên tử carbon.

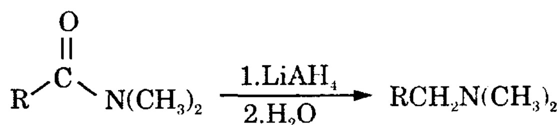




Từ các amide, có thể điều chế các amine tương ứng bằng phương pháp khử, ngoài phương pháp sử dụng phản ứng chuyển vị Hofmann đã nói ở trên. Tác nhân khử thường được sử dụng trong trường hợp này là $LiAlH_4$. Khác với phương pháp chuyển vị Hofmann, amine điều chế bằng phương pháp khử amide có số lượng nguyên tử carbon tương đương với amide ban đầu. Ngoài ra, phương pháp khử amide có thể dùng để điều chế các amine bậc một, bậc hai, và bậc ba tùy thuộc vào bậc của amide ban đầu. Lưu ý là phản ứng chuyển vị Hofmann chỉ có hiệu quả để điều chế các amine bậc một.

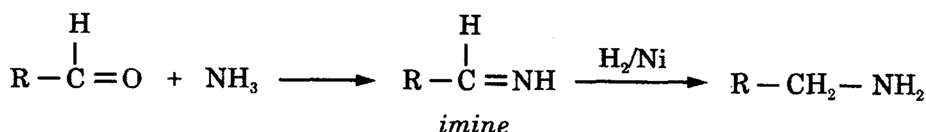




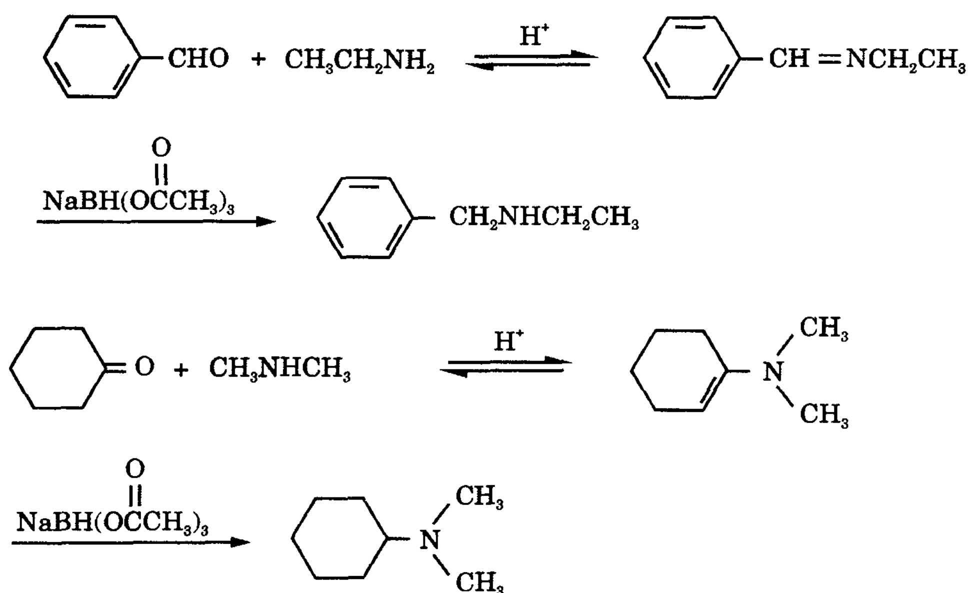


13.3.7 Amine hóa – khử các hợp chất carbonyl

Các amine bậc một có thể được điều chế bằng phản ứng giữa aldehyde hoặc ketone và một lượng dư NH_3, với sự có mặt của hydrogen và xúc tác Ni, Pt hoặc Pd. Phản ứng đi qua giai đoạn tạo sản phẩm trung gian imine không bền. Cần lưu ý là không thể tách sản phẩm trung gian imine ra khỏi hỗn hợp phản ứng mà hỗn hợp phản ứng chứa imine được khử trực tiếp thành amine tương ứng. Phản ứng này được gọi là phản ứng amine hóa - khử (*reductive amination*).



Trong phản ứng amine hóa-khử này, nếu thay NH_3 bằng các amine bậc một, bậc hai thì sẽ thu được các amine bậc hai, bậc ba tương ứng. Ngoài tác nhân khử là hydrogen với sự có mặt của các xúc tác kim loại chuyển tiếp, có thể sử dụng các tác nhân khử khác. Trong phòng thí nghiệm thường sử dụng các tác nhân khử như $NaBH_3CN$ hay $NaBH(OCOCH_3)_3$.



13.4 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Cả amine bậc một, bậc hai, bậc ba đều có khả năng tạo liên kết hydrogen với nước. Do đó các amine có trọng lượng phân tử thấp (C_1-C_6) đều tan được trong nước. Các amine có trọng lượng phân tử lớn hơn khó tan trong nước, tuy nhiên có khả năng tan được trong các dung môi ít phân cực hơn nước như ether, alcohol hay dung môi phân cực kém như benzene. Methylamine và ethylamine có mùi giống với NH_3, các amine khác thường có mùi tanh của cá.

Các amine thơm thường có độc tính cao, dễ bị hấp thụ qua da và có khả năng gây chết người. Phần lớn các amine thơm ở dạng tinh khiết thường không có màu. Tuy nhiên, chúng dễ bị oxy hóa bởi oxygen trong không khí. Kết quả là các sản phẩm amine thơm thường có màu do các sản phẩm oxy hóa gây ra. Các amine thơm rất ít tan trong nước. Amine thơm đơn giản nhất là aniline cũng chỉ có độ tan trong nước là $3g/100ml$.

Giữa các amine là đồng phân của nhau, amine bậc ba có nhiệt độ sôi thấp nhất do không có khả năng tạo liên kết hydrogen với nhau (liên kết hydrogen liên phân tử). Amine bậc một luôn luôn có nhiệt độ sôi cao nhất, do có nhiều liên kết hydrogen hơn. Các amine có nhiệt độ sôi cao hơn các hợp chất không phân cực có cùng trọng lượng phân tử, và có nhiệt độ sôi thấp hơn các hợp chất alcohol tương ứng do khả năng tạo liên kết hydrogen liên phân tử của amine yếu hơn so với alcohol. Bảng 13.1 dưới đây giới thiệu một số thông số vật lý của các amine thường gặp.

Bảng 13.1 *Thông số vật lý của các amine thường gặp*

Tên	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Nhiệt độ sôi (°C)	Độ tan g/100 g H_2O
(1)	(2)	(3)	(4)
Methylamine	-92	-7,5	Tan tốt
Dimethylamine	-96	7,5	Tan tốt
Trimethylamine	-117	3	91
Ethylamine	-80	17	∞
Diethylamine	-39	55	Tan tốt
Triethylamine	-115	89	14
n-Propylamine	-83	49	∞
Di-*n*-propylamine	-63	110	Ít tan
Tri-*n*-propylamine	-93	157	Ít tan
Isopropylamine	-101	34	∞
n-Butylamine	-50	78	Tan tốt
Isobutylamine	-85	68	∞
sec-Butylamine	-104	63	∞
tert-Butylamine	-67	46	∞
Cyclohexylamine	-18	134	Ít tan

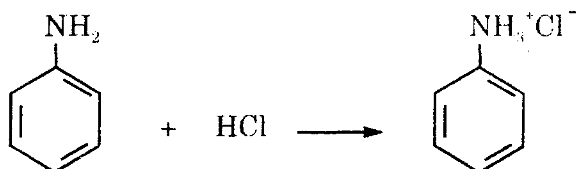
(1)	(2)	(3)	(4)
Benzylamine	10	185	∞
α-Phenylethylamine	33	187	4,2
β-Phenylethylamine	---	195	Tan
Ethylenediamine	8	117	Tan
Tetramethylenediamine	27	158	Tan tốt
Hexamethylenediamine	39	196	Tan tốt
Aniline	-6	184	3,7
Methylaniline	-57	196	Rất ít tan
Dimethylaniline	3	194	1,4
Diphenylamine	53	302	Không tan
Triphenylamine	127	365	Không tan
o-Toluidine	-28	200	1,7
m-Toluidine	-30	203	Ít tan
p-Toluidine	44	200	0,7
o-Anisidine	5	225	Ít tan
m-Anisidine	---	251	Ít tan
p-Anisidine	57	244	Rất ít tan
o-Chloroaniline	-2	209	Không tan
m-Chloroaniline	-10	236	---
p-Chloroaniline	70	232	---
o-Bromoaniline	32	229	Ít tan
m-Bromoaniline	19	251	Rất ít tan
p-Bromoaniline	66	---	không tan
o-Nitroaniline	71	284	0,1
m-Nitroaniline	114	307	0,1
p-Nitroaniline	148	332	0.05
2,4-Dinitroaniline	187	---	Ít tan
2,4,6-Trinitroaniline	188	---	0,1
o-Phenylenediamine	104	252	3
m-Phenylenediamine	63	287	25
p-Phenylenediamine	142	267	3,8
Benzidine	127	401	0,05
p-Aminobenzoic acid	187	---	0,3
Sulfanilic acid	288	---	1
Sulfanilamide	163	---	0,4

13.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC

13.5.1 Tính base

Tương tự như NH_3, các hợp chất amine có tính base do còn một cặp điện tử không liên kết trên nguyên tử nitrogen. Các amine có khả năng nhận proton H^+ từ các acid để hình thành các muối amoni tương ứng. Do nguyên tử nitrogen có độ âm điện nhỏ hơn so với oxygen, tính base của amine lớn hơn so với tính base của các alcohol tương ứng và các hợp chất ether hay H_2O.





Do tính base của amine lớn hơn của H_2O, khi hòa tan vào H_2O sẽ hình thành một cân bằng. H_2O đóng vai trò acid, sẽ chuyển một proton cho amine để hình thành muối ammonium tương ứng. Đặc trưng cho tính base của các amine là hằng số cân bằng K_b (hoặc chỉ số pK_b). Giá trị của pK_b càng nhỏ, nghĩa là hằng số cân bằng K_b càng lớn, tính base của amine càng mạnh, khả năng nhận proton của amine càng tăng. Ngược lại, pK_b càng lớn, tính base của amine càng giảm. Cần lưu ý tính base của dung dịch amine trong nước là do chính amine gây ra, chứ không phải do anion OH^- gây ra.



$$K_b = \frac{[R-NH_3^+][OH^-]}{[R-NH_2]}$$

$$pK_b = -\log K_b$$

Trong thực nghiệm, tính base của amine còn có thể được xác định thông qua hằng số cân bằng K_a (hoặc chỉ số pK_a) của *acid liên hợp với amine,* tức là của muối ammonium tương ứng. Như vậy, amine *có* tính base càng mạnh thì K_a càng nhỏ, hay pK_a càng lớn. Ngược lại, nếu K_a càng lớn, hay pK_a càng nhỏ thì tính base của amine càng yếu. Cần lưu ý đang xét là *giá trị K_a và pK_a của muối ammonium liên hợp* với amine, chứ không phải giá trị K_a và pK_a của chính amine. Ví dụ $(CH_3CH_2CH_2)_2NH$ có pK_a = 40 (chỉ thể hiện khi tác dụng với các base rất mạnh như C_4H_9Li), trong khi đó muối ammonium liên hợp của nó $(CH_3CH_2CH_2)_2NH_2^{(+)}$ có pK_a = 10,9.



$$R-NH_3^+ \quad + \quad HOH \xrightleftharpoons{K_a} R-NH_2 \quad + \quad H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[R-NH_2][H_3O^+]}{[R-NH_3^+]}$$

$$pK_a = -\log K_a$$

Đối với một cặp base (amine) và acid liên hợp với nó (muối ammonium liên hợp) thì mối liên hệ giữa chỉ số pK_b của amine và pK_a của muối ammonium liên hợp với nó là:

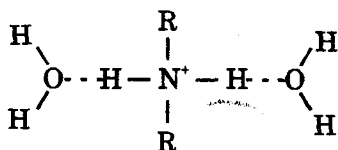
$$pK_a + pK_b = 14$$

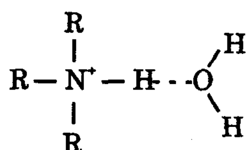
Thực nghiệm cho thấy tính base của các amine phụ thuộc vào cấu tạo của phân tử, tức là phụ thuộc vào bản chất các nhóm thế liên kết với nguyên tử nitrogen. Thông thường, các nhóm thế đẩy điện tử sẽ làm tăng mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen, do đó làm tăng tính base. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử sẽ làm giảm tính base. Tuy nhiên, trong dung dịch nước, tính base của amine còn phụ thuộc vào tính ổn định của cation ammonium liên hợp với amine, chứ không chỉ đơn thuần phụ thuộc vào mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen. Bảng 13.2 giới thiệu tính base của một số amine trong nước ở 25°C, thông qua giá trị pK_a của ion ammonium liên hợp.

Bảng 13.2 *Tính base của một số amine trong nước (25°C)*

Tên	Công thức	pK_a của ion ammonium
Ammonia	NH_3	9,3
Amine bậc một		
Methylamine	CH_3NH_2	10,6
Ethylamine	$CH_3CH_2NH_2$	10,8
Isopropylamine	$(CH_3)_2CHNH_2$	10,6
tert-Butylamine	$(CH_3)_3CNH_2$	10,4
Aniline	$C_6H_5NH_2$	4,6
Amine bậc hai		
Dimethylamine	$(CH_3)_2NH$	10,7
Diethylamine	$(CH_3CH_2)_2NH$	11,1
N-Methylaniline	$C_6H_5NHCH_3$	4,8
Amine bậc ba		
Trimethylamine	$(CH_3)_3N$	9,7
Triethylamine	$(CH_3CH_2)_3N$	10,8
N,N-Dimethylaniline	$C_6H_5N(CH_3)_2$	5,1

Thực nghiệm cho thấy các amine béo trong dung dịch nước đều có tính base mạnh hơn NH_3, trong đó amine bậc hai có tính base mạnh hơn so với amine bậc một và bậc ba. Điều này được giải thích dựa trên độ bền của cation ammonium liên hợp. Số lượng proton ở cation ammonium càng nhiều thì khả năng solvate hóa của cation đó càng lớn, tức là càng bền hơn. Do đó cation ammonium của amine bậc hai bền hơn cation ammonium của amine bậc ba. Sự kết hợp ảnh hưởng của độ bền cation ammonium với khả năng đẩy điện tử của các nhóm alkyl làm cho tính base của các amine béo được sắp xếp như sau: $(CH_3)_2NH > CH_3NH_2 > (CH_3)_3N > NH_3$.



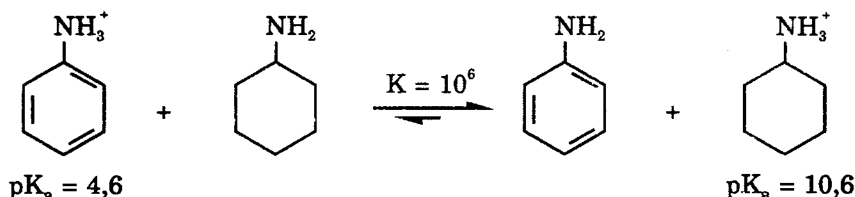


Cần lưu ý là trong pha khí, hoặc trong các dung môi không có khả năng solvat hóa thì tính base của các amine chỉ phụ thuộc vào mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen, tức là phụ thuộc vào bản chất của các gốc alkyl của amine. Do đó trong các trường hợp này, tính base của các amine béo được sắp xếp như sau:



$$(CH_3)_3N > (CH_3)_2NH > CH_3NH_2 > NH_3$$

Các amine thơm, ví dụ như aniline, có tính base yếu hơn NH_3 và các amine béo bậc một khoảng 10^6 lần (6 đơn vị pK_a). Nguyên nhân của điều này là do hiệu ứng liên hợp đã giải tỏa cặp điện tử tự do trên nguyên tử nitrogen vào vòng benzene, dẫn đến mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen giảm đi đáng kể. Chính vì vậy, cân bằng giữa cation anilinium (có pK_a là 4,6) và cyclohexylamine (có pK_a của acid liên hợp cyclohexylammonium là 10,6) sau đây sẽ dịch chuyển sang phải với hằng số cân bằng $K = 10^6$.



Trong dãy các amine thơm, bậc của amine càng cao thì tính base của amine càng giảm, do hiệu ứng liên hợp giải tỏa cặp điện tử tự do trên nguyên tử nitrogen tăng lên. Diphenylamine, $(C_6H_5)_2NH$, có tính base yếu hơn aniline khoảng 6300 lần (pK_a của acid liên hợp của diphenylamine khoảng 0,8). Triphenylamine hầu như không có tính base, không có khả năng tạo muối với ngay cả các acid mạnh. Các tính toán cho thấy tính base của amine thơm bậc ba này yếu hơn aniline khoảng 10^{10} lần, yếu hơn NH_3 khoảng 10^{14} lần.

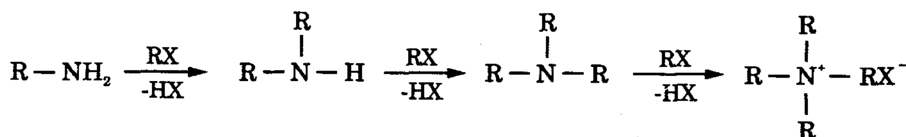
Bản chất và vị trí của các nhóm thế khác nhau trong vòng benzene có ảnh hưởng nhiều đến mật độ điện tử trên nguyên tử nitrogen của amine thơm. Thông thường các nhóm thế hút điện tử làm giảm tính base, các nhóm thế đẩy điện tử làm tăng tính base. Bảng 13.3 dưới đây giới thiệu tính base của một số dẫn xuất thế của aniline ($X–C_6H_4–NH_2$), thông qua giá trị pK_a của *ion ammonium liên hợp*. Cần lưu ý rằng do ảnh hưởng của hiệu ứng *ortho*, các nhóm thế ở vị trí *ortho* của nhóm $–NH_2$ thường làm giảm tính base, bất kể bản chất của nhóm thế.

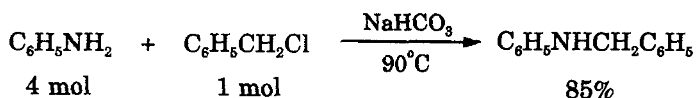
***Bảng 13.3** Tính base của một số amine $X–C_6H_4–NH_2$*

X	pK_a của ion ammonium		
	o-	m-	p-
CH_3	4,39	4,69	5,12
CH_3O	4,49	4,20	5,29
C_2H_5O	4,47	4,17	5,25
C_6H_5	3,78	4,18	4,27
F	3,20	3,59	4,65
Cl	2,61	3,34	3,98
Br	2,60	3,51	3,91
I	2,60	3,61	3,78
CH_3OCO	2,23	3,64	2,38
CF_3	---	3,50	2,60
CN	---	2,76	1,74
NO_2	-0,29	2,50	1,02

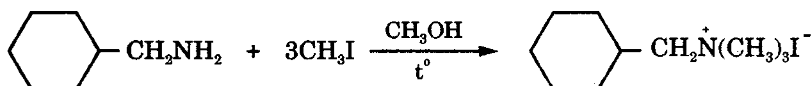
13.5.2 Phản ứng alkyl hóa

Các amine bậc một có thể tham gia phản ứng thế ái nhân với các dẫn xuất alkyl halide (halogenua), hình thành các dẫn xuất amine bậc hai tương ứng. Các amine bậc hai này có khả năng tham gia phản ứng tiếp tục, tạo thành các dẫn xuất amine bậc ba tương ứng. Tương tự như vậy, các amine bậc ba này cũng có khả năng tiếp tục tham gia phản ứng tạo thành các muối ammonium bậc bốn. Vì vậy khi dùng một lượng dư alkyl halide, phản ứng alkyl hóa sẽ cho sản phẩm là muối ammonium bậc bốn. Trong một số trường hợp, aniline cũng có khả năng tham gia phản ứng này, tuy nhiên khả năng phản ứng kém hơn các amine béo.

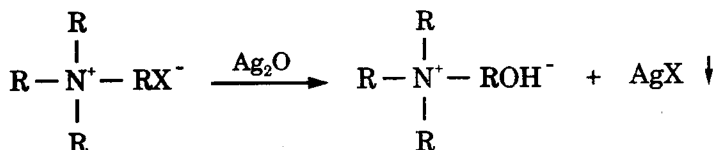


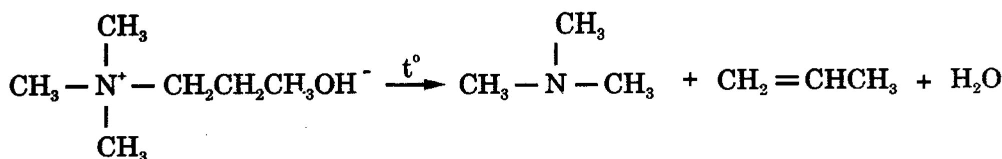


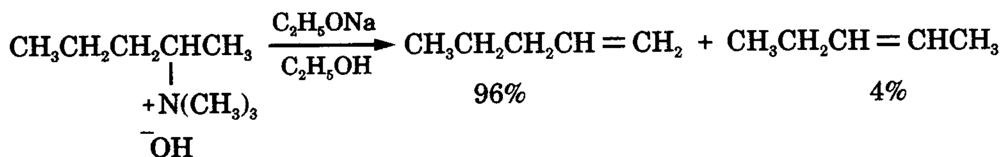
Thông thường, CH_3I được sử dụng làm tác nhân alkyl hóa để điều chế muối ammonium bậc bốn, do CH_3I có khả năng phản ứng cao. Các muối ammonium bậc bốn có gốc hydrocarbon đủ lớn thường dược sử dụng làm xúc tác chuyển pha trong tổng hợp hữu cơ khi phản ứng được tiến hành trong một hỗn hợp hai pha không tan vào nhau.



Dung dịch muối ammonium bậc bốn khi tác dụng với bạc oxide Ag_2O trong nước sẽ hình thành kết tủa bạc halogenua AgX và dung dịch hydroxide của ammonium bậc bốn tương ứng $R_4N^+OH^-$. Dung dịch này có tính base mạnh, khi đun nóng ở nhiệt độ khoảng 125°C hoặc cao hơn sẽ tham gia phản ứng tách loại tạo alkene đầu mạch và amine bậc ba tương ứng. Đó là phản ứng tách loại Hofmann, thường xảy ra theo cơ chế tách loại lưỡng phân tử (E2) hình thành alkene chứa ít nhóm thế ở liên kết đôi.



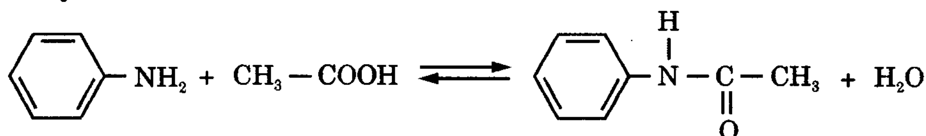


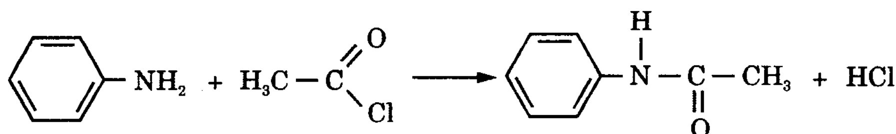


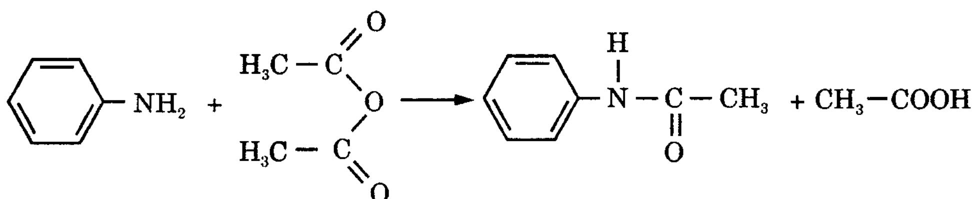
13.5.3 Phản ứng acyl hóa

Các amine bậc một và amine bậc hai có khả năng tham gia phản ứng với các dẫn xuất acid chloride (clorua) hoặc anhydride hình thành các amide tương ứng. Trong khi đó các amine bậc ba không tham gia phản ứng này, do không còn proton trên nguyên tử nitrogen. Đây là

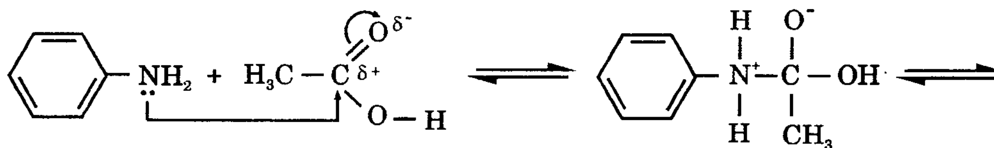
phản ứng trong đó không những cần amine có tính base đủ mạnh mà còn đòi hỏi phải có proton trên nguyên tử nitrogen. Đây là một trong những phản ứng đặc trưng của amine thơm, ví dụ điều chế acetanilide từ aniline. Trong trường hợp này, có thể sử dụng tác nhân acyl hóa là acetic acid, tuy nhiên phản ứng sẽ là thuận nghịch và tốc độ phản ứng chậm hơn nhiều so với trường hợp acetyl chloride hoặc acetic anhydride.

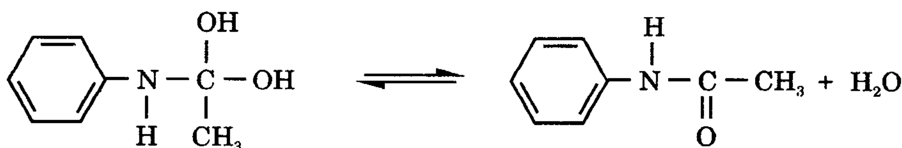






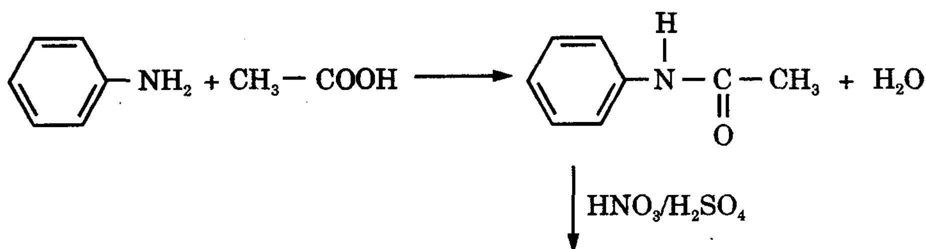
Cơ chế của phản ứng acyl hóa amine xảy ra như sau, trong đó đòi hỏi phải có proton trên nguyên tử nitrogen của amine. Khác với phản ứng alkyl hóa, các amide sinh ra không có khả năng tiếp tục tham gia phản ứng acyl hóa, do đôi điện tử không liên kết trên nguyên tử nitrogen đã tham gia liên hợp với nhóm C=O.

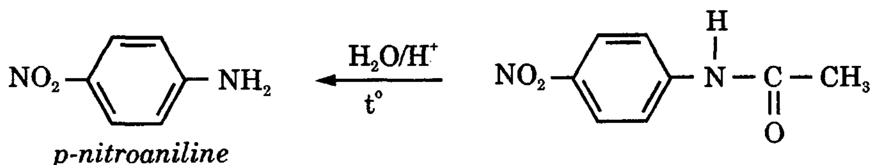




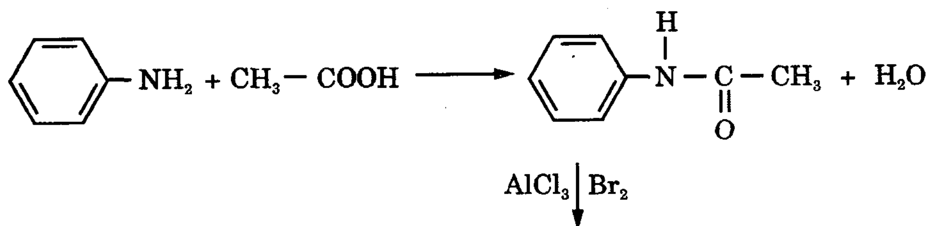
Các hợp chất amide dễ dàng bị thủy phân khi có mặt xúc tác acid hoặc kiềm để tái tạo amine. Vì vậy, phản ứng acyl hóa amine

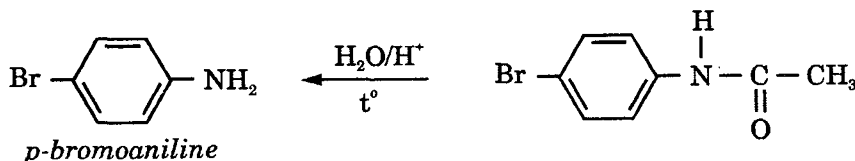
thơm thường được sử dụng để bảo vệ nhóm $-NH_2$ trong các quá trình tổng hợp hữu cơ. Ví dụ muốn điều chế *p*-nitroaniline từ aniline, cần phải bảo vệ nhóm $-NH_2$ trước khi thực hiện phản ứng nitro hóa để tránh phản ứng oxy hóa. Ngoài ra, phản ứng acyl hóa còn được sử dụng để giảm hoạt nhóm $-NH_2$ và tăng tỷ lệ sản phẩm thế *para*- trong các phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm, ví dụ phản ứng điều chế *p*-bromoaniline. Phản ứng brom hỏa trực tiếp aniline sẽ cho sản phẩm 2,4,6-tribromoaniline. Tuy nhiên sau khi giảm hoạt nhóm $-NH_2$ bằng phản ứng acyl hóa, sẽ thu được sản phẩm chính là *p*-bromoaniline.





p-nitroaniline



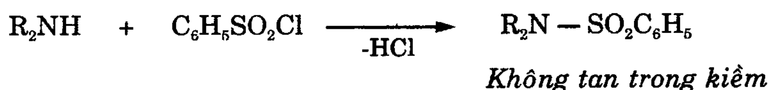


p-bromoaniline

13.5.4 Phản ứng sulfonyl hóa

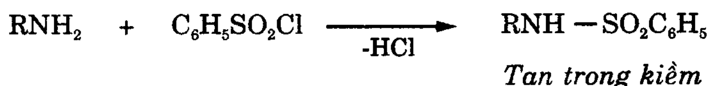
Các amine bậc một và amine bậc hai có khả năng tham gia phản ứng với các dẫn xuất sulfonyl chloride (clorua) như $C_6H_5SO_2Cl$, hình thành các hợp chất sulfonamide. Các amine bậc ba không tham gia phản ứng này. Sản phẩm của phản ứng sulfonyl hóa amine bậc một,

RNH-$SO_2C_6H_5$, có khả năng tan trong dung dịch kiềm như NaOH hay KOH. Nguyên nhân của điều này là do proton ở nhóm –NH–SO_2–C_6H_5 rất linh động dưới ảnh hưởng của các hiệu ứng hút điện tử của nhóm –SO_2–. Sản phẩm của phản ứng sulfonyl hóa amine bậc hai, R_2N–$SO_2C_6H_5$, không có khả năng tan trong dung dịch kiềm.



$$R_2NH + C_6H_5SO_2Cl \xrightarrow[-HCl]{} R_2N-SO_2C_6H_5$$

Không tan trong kiềm



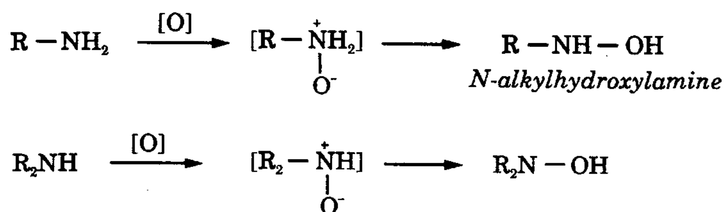
$$RNH_2 + C_6H_5SO_2Cl \xrightarrow[-HCl]{} RNH-SO_2C_6H_5$$

Tan trong kiềm

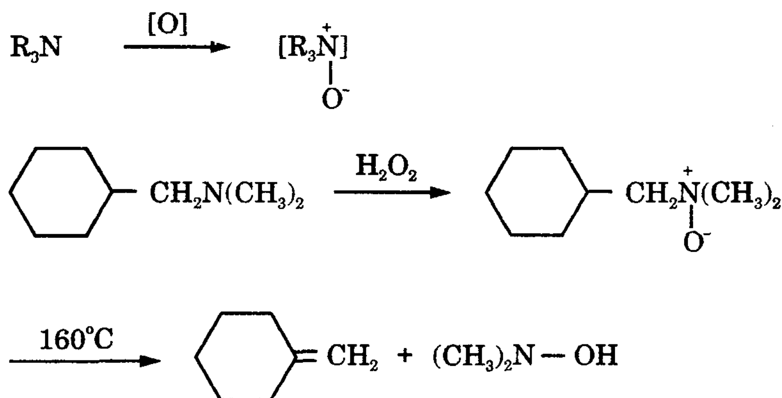
Phản ứng sulfonyl hóa các amine được sử dụng để phân biệt amine bậc một, amine bậc hai và amine bậc ba (phản ứng Hinsberg). Khi thực hiện phản ứng với $C_6H_5SO_2Cl$ trong dung dịch kiềm, các amine bậc một tham gia phản ứng tạo sản phẩm tan trong kiềm ở dạng $C_6H_5SO_2N^-RNa^+$. Do đó sẽ thu được một dung dịch trong. Acid hóa dung dịch này sẽ thu được sản phẩm không tan trong acid là $C_6H_5SO_2NHR$. Trong khi đó, sản phẩm của amine bậc hai $C_6H_5SO_2NR_2$ không tan trong kiềm, và cũng không tham gia phản ứng với acid. Phản ứng sulfonyl hóa amine bậc ba không xảy ra, tức là vẫn thu được chất không tan trong kiềm. Tuy nhiên khác với sản phẩm của các amine bậc hai, chất này có khả năng tan trong acid. Từ đó, có thể phân biệt được bậc của các amine.

13.5.5 Phản ứng oxy hóa

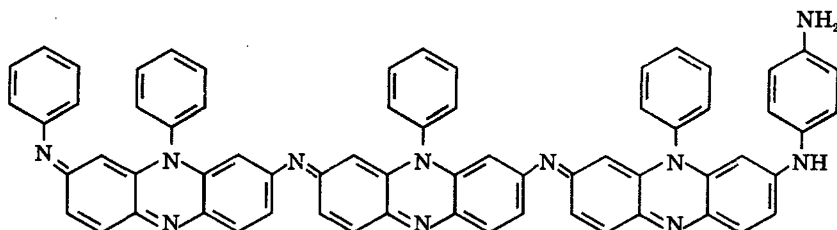
Phản ứng oxy hóa amine diễn ra theo nhiều giai đoạn khác nhau, tùy thuộc vào bản chất của amine, tác nhân oxy hóa cũng như điều kiện phản ứng mà thu được các sản phẩm khác nhau. Các amine béo bậc một và bậc hai dễ dàng bị oxy hóa cho các sản phẩm khác nhau thông qua giai đoạn hình thành hợp chất oxide của amine. Các hợp chất trung gian này dễ dàng chuyển hóa thành các hợp chất *N*-alkylhydroxylamine (đối với trường hợp amine bậc một) và dialkylhydroxylamine (đối với trường hợp amine bậc hai). Trong nhiều trường hợp, sản phẩm *N*-alkylhydroxylamine dễ bị oxy hóa tiếp tục thành các hợp chất nitro tương ứng.



Các amine bậc ba khi bị oxy hóa cho sản phẩm amine oxide. Tác nhân oxy hóa có thể dùng là H_2O_2 hay RCOOOH. Khi được đun nóng ở nhiệt độ 150÷200°C, các amine oxide tham gia phản ứng tách loại, hình thành sản phẩm alkene và dẫn xuất tương ứng của hydroxylamine.



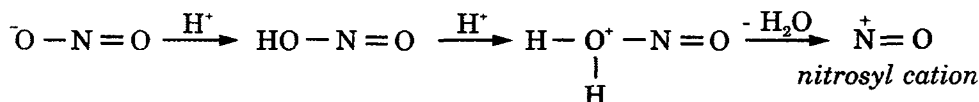
Phản ứng oxy hóa các amine thơm sẽ hình thành các chất có màu có cấu trúc phức tạp. Ví dụ phản ứng oxy hóa aniline bằng $KClO_4$ hoặc $K_2Cr_2O_7$ trong môi trường acid hình thành sản phẩm màu đen có cấu trúc phức tạp ở dạng polymer, gọi là 'đen aniline' (*aniline black*). Đây là một loại phẩm nhuộm màu đen không tan, khi nhuộm cần thực hiện giai đoạn oxy hóa này ngay trên vải. Cấu trúc của hợp chất 'đen aniline' được đề nghị như sau:



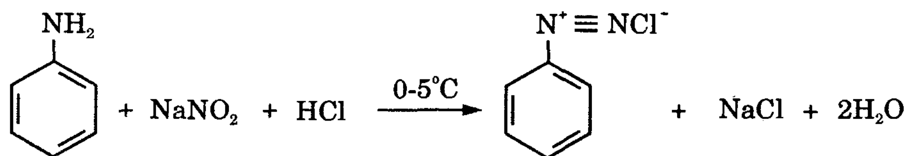
13.5.6 Phản ứng với HNO_2

1- Phản ứng của amine bậc một

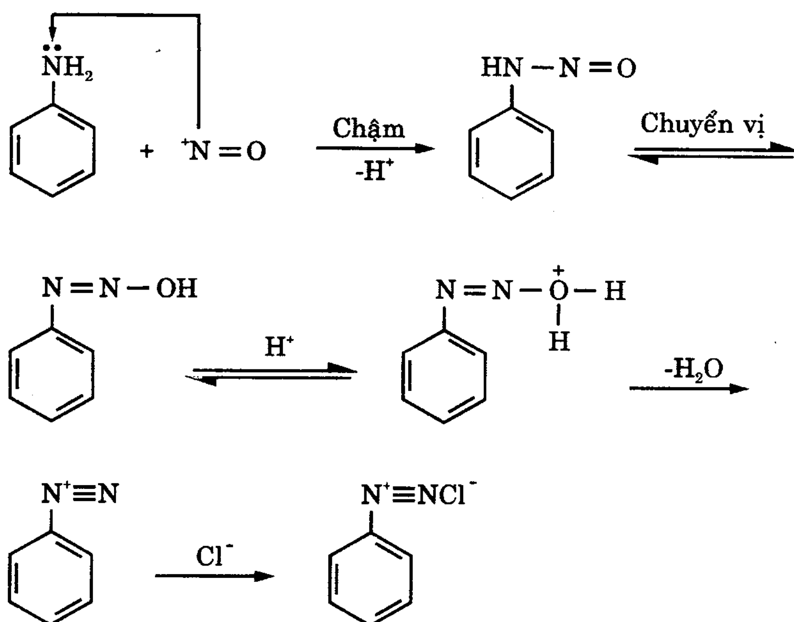
Các hợp chất amine có khả năng tham gia phản ứng với HNO_2, tùy vào cấu tạo của amine mà sẽ cho các sản phẩm khác nhau. Do HNO_2 không bền, trong thực tế thường sử dụng hỗn hợp natri nitrite $NaNO_2$ và acid HCl hay H_2SO_4 làm tác nhân phản ứng. Tác nhân thực sự tham gia phản ứng với các amine trong môi trường acid là nitrosyl cation (hoặc có tên gọi khác là nitrosonium ion) NO^+, hình thành do phản ứng tách nước từ HNO_2 dưới tác dụng của acid.



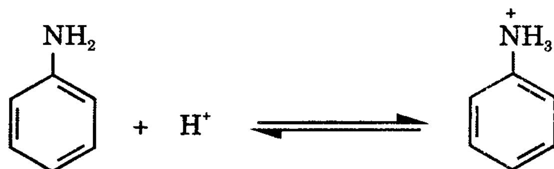
Các amine thơm bậc một như aniline hay các dẫn xuất aniline có mang nhóm thế trên vòng benzene khi phản ứng với HNO_2 sẽ hình thành hợp chất diazonium, gọi là phản ứng diazo hóa. Phản ứng thường được tiến hành với hỗn hợp $NaNO_2$ và HCl ở nhiệt độ thấp 0÷5°C để tránh phân hủy muối diazonium. Các muối diazonium của hợp chất thơm thường ổn định ở nhiệt độ thấp.



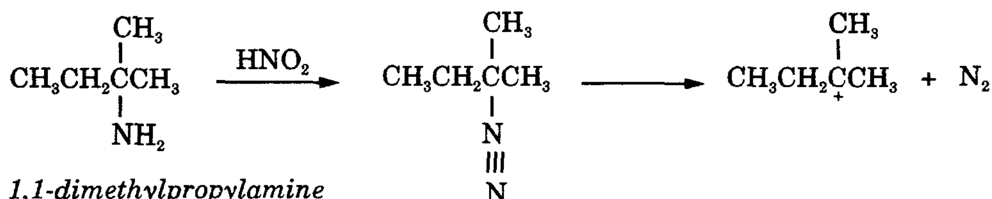
Cơ chế phản ứng được tóm tắt như dưới đây, trong đó giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tấn công của nitrosyl cation NO^+ vào đôi điện tử tự do trên nguyên tử nitrogen, hình thành hợp chất nitrosoaniline C_6H_5NHNO. Do còn một proton trên nguyên tử nitrogen, hợp chất nitrosoaniline này có khả năng chuyển vị, sau đó tách nước trong môi trường acid để hình thành hợp chất diazonium. Cấu trúc cũng như các tính chất của các hợp chất diazonium này sẽ được trình bày chi tiết ở các phần tiếp theo.



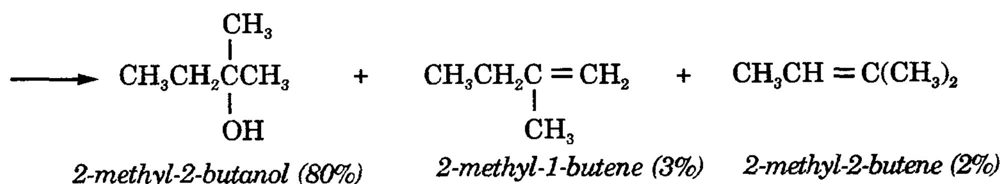
Cần lưu ý là trong môi trường acid, aniline ở trạng thái cân bằng với acid liên hợp của nó $C_6H_5NH_3^+$. Tuy nhiên, theo cơ chế phản ứng đã trình bày ở trên, nitrosyl cation chỉ có khả năng tấn công vào nguyên tử nitrogen của aniline tự do. Do đó cần sử dụng lượng acid thích hợp để lượng aniline ở dạng tự do là lớn nhất.



Các amine béo bậc một cũng tham gia phản ứng với HNO_2 hình thành các hợp chất diazonium tương ứng. Cơ chế phản ứng diazo hóa cũng xảy ra tương tự như đã trình bày. Tuy nhiên, các muối diazonium của các amine béo không bền, phân hủy ngay ở nhiệt độ thấp, hình thành carbocation và giải phóng nitrogen. Từ đó, hình thành các sản phẩm như alkene và alcohol. Ví dụ phản ứng diazo hóa 1,1-dimethylpropylamine sẽ cho hỗn hợp sản phẩm là 2-methyl-butene (2%), 2-methyl-1-butene (3%) và 2-methyl-2-butanol (80%). Phản ứng diazo hóa các amine béo bậc một do đó ít có giá trị về mặt tổng hợp hữu cơ, chỉ được dùng để phân tích các nhóm $-NH_2$ trong amino acid hoặc protein.



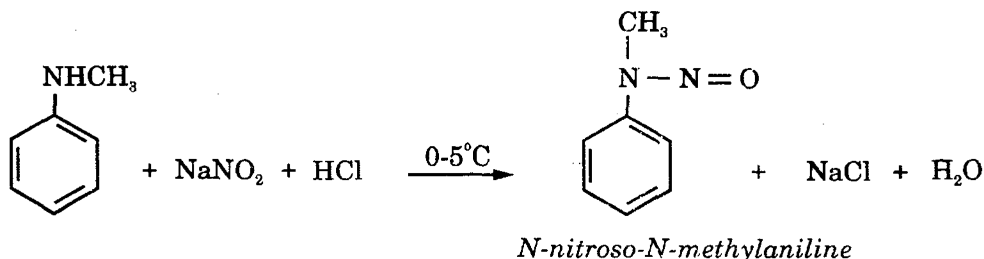
1,1-dimethylpropylamine



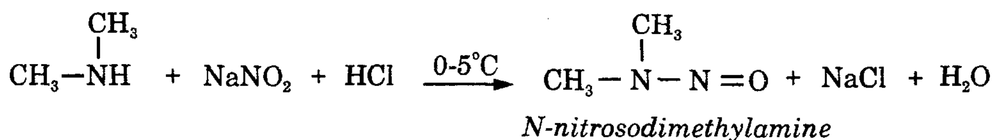
2-methyl-2-butanol (80%) *2-methyl-1-butene (3%)* *2-methyl-2-butene (2%)*

2- Phản ứng của amine bậc hai

Các hợp chất amine thơm bậc hai và amine béo bậc hai có khả năng tham gia phản ứng với HNO_2 để hình thành các hợp chất nitrosoamine. Giai đoạn dầu của phản ứng xảy ra tương tự như đối với các amine bậc một: tác nhân phản ứng nitrosyl cation NO^+ tấn công vào đôi điện tử tự do trên nguyên tử nitrogen của các amine, hình thành hợp chất nitrosoamine. Tuy nhiên, do không còn proton trên nguyên tử nitrogen nên không có sự hình thành hợp chất diazonium như đối với trường hợp amine bậc một. Ví dụ phản ứng giữa *N*-methylaniline và HNO_2 sẽ cho sản phẩm chính là *N*-nitroso-*N*-methylaniline, phản ứng giữa dimethylamine và HNO_2 sẽ cho sản phẩm chính là *N*-nitrosodimethylamine.

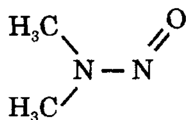


N-nitroso-N-methylaniline

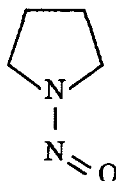


N-nitrosodimethylamine

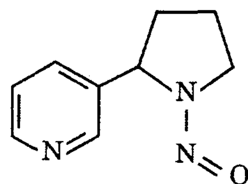
Các nghiên cứu gần đây cho thấy nitrosoamine là các tác nhân gây ra bệnh ung thư. Nhiều loại thực phẩm hoặc dược phẩm hiện đang được sử dụng thường chứa các nhóm amine bậc hai. Trong khi đó các muối NO_3^- hoặc NO_2^- lại được dùng để làm chất bảo quản một số loại thực phẩm. Trong cơ thể người, dưới tác dụng của enzyme, các muối NO_3^- có thể được khử thành muối NO_2^-, sau đó hình thành HNO_2 do acid có trong nước bọt hay trong dịch vị. Phản ứng giữa HNO_2 và các amine bậc hai có mặt trong cơ thể người sẽ hình thành các hợp chất nitrosoamine. Một số hợp chất nitrosoamine có khả năng gây bệnh ung thư thường gặp là *N*-nitrosodimethylamine (có từ quá trình chế biến da động vật), *N*-nitrosopyrrolidine (có trong thịt hun khói có tẩm NO_2^-), *N*-nitrosonornicotine (có trong khói thuốc lá).



N-nitrosodimethylamine



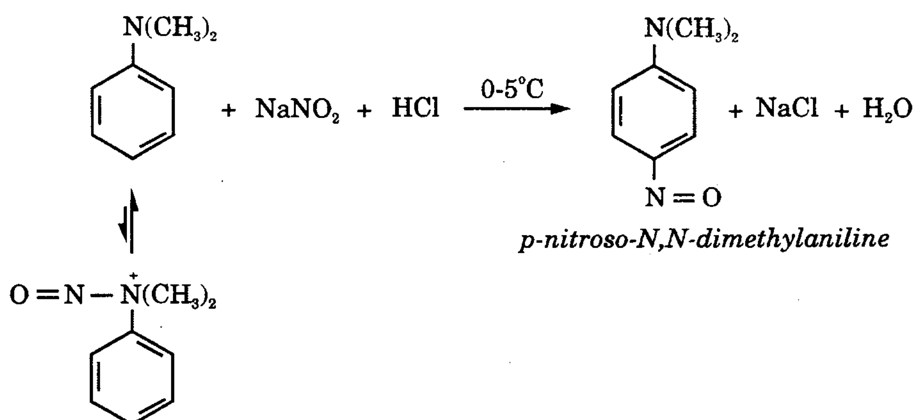
N-nitrosopyrrolidine



N-nitrosonornicotine

3- Phản ứng của amine bậc ba

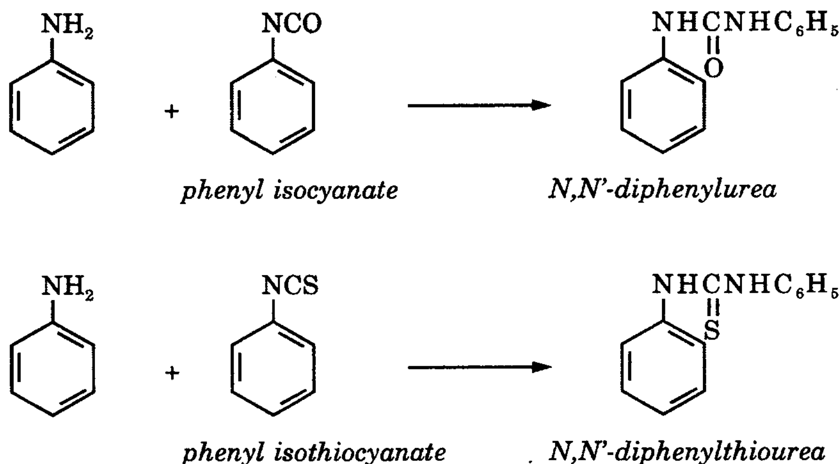
Các amine béo bậc ba không tham gia phản ứng với HNO_2 vì không còn proton trên nguyên tử nitrogen để bền hóa sản phẩm hình thành. Các amine thơm bậc ba có khả năng tham gia phản ứng với HNO_2, tuy nhiên tác nhân NO^+ cũng không thể tấn công vào nguyên tử nitrogen do không còn proton để bền hóa sản phẩm tạo thành. Trong trường hợp này, amine thơm tham gia phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm, với tác nhân ái điện tử là NO^+. Sản phẩm chủ yếu là đồng phân para do ảnh hưởng của hiệu ứng không gian. Cần lưu ý nitrosyl cation NO^+ là tác nhân ái điện tử yếu, so với các tác nhân ái điện tử trong các phản ứng nitro hóa, sulfo hóa, alkyl hóa, acyl hóa... vào nhân thơm, do đó phản ứng nitroso hóa nhân thơm chỉ xảy ra đáng kể khi trong nhân thơm chứa các nhóm tăng hoạt như dialkylamino $-NR_2$ hoặc –hydroxyl –OH.



p-nitroso-N,N-dimethylaniline

13.5.7 Một số phản ứng khác

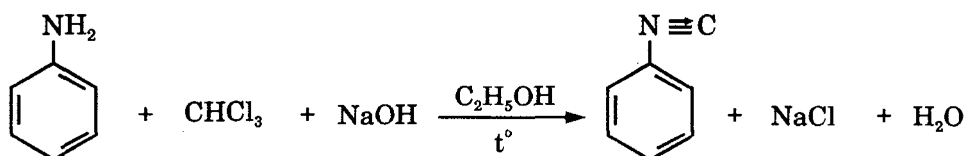
Các hợp chất amine bậc một và bậc hai có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất carbonyl, đã được trình bày chi tiết ở chương 11. Ngoài ra, các amine bậc một và bậc hai dễ tham gia phản ứng cộng hợp ái nhân với các hợp chất isocyanate và isothiocyanate, hình thành các sản phẩm là dẫn xuất của urea và thiourea. Ví dụ phản ứng giữa aniline và phenyl isocyanate hoặc phenyl isothiocyanate lần lượt cho các sản phẩm *N,N'*-diphenylurea và *N,N'*-diphenylthiourea.



phenyl isocyanate *N,N'-diphenylurea*

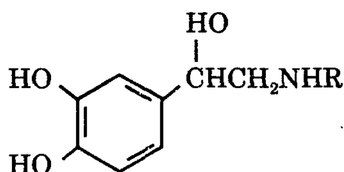
phenyl isothiocyanate *N,N'-diphenylthiourea*

Riêng các hợp chất amine bậc một còn có khả năng tham gia phản ứng với $CHCl_3$ trong alcohol, với sự có mặt của base như NaOH, hình thành sản phẩm isonitrile có mùi đặc trưng. Phản ứng này được sử dụng để nhận biết amine bậc một.



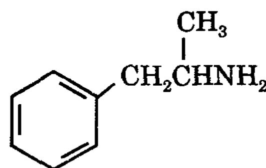
13.6 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA AMINE

Các hợp chất amine là những hợp chất trung gian quan trọng cho các ngành công nghiệp sản xuất phẩm nhuộm, các chất lưu hóa cao su, đặc biệt là ngành sản xuất dược phẩm... Việc sử dụng amine làm hợp chất trung gian để điều chế các loại phẩm nhuộm sẽ được giới thiệu ở phần 'Các hợp chất diazonium' (13.7). Phần này giới thiệu một số hợp chất amine quan trọng trong ngành sản xuất dược phẩm. Rất nhiều loại dược phẩm là dẫn xuất của các amine có tác dụng nâng cao chất lượng cuộc sống, tuy nhiên có những amine là chất gây nghiện. Một số amine có hoạt tính sinh học quan trọng có cấu trúc như được trình bày dưới đây.

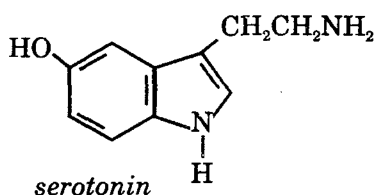


$R = CH_3$: *adrenalin (epinephrine)*

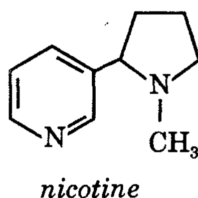
$R = H$: *noradrenalin (norepinephrine)*



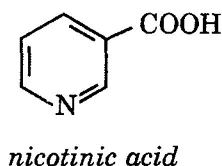
amphetamine (benzedrine)



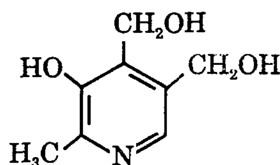
serotonin



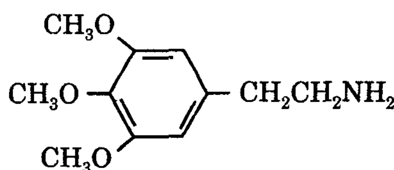
nicotine



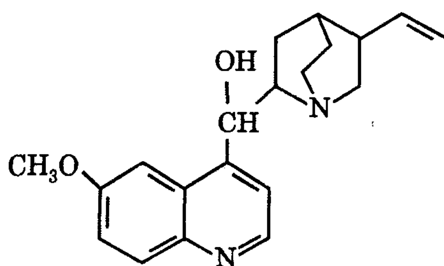
nicotinic acid



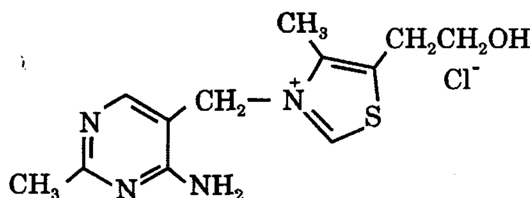
pyridoxine (vitamine B_6)



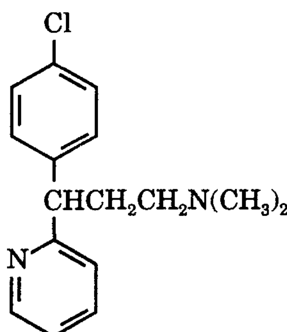
mescaline



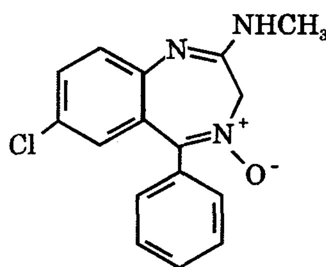
quinine



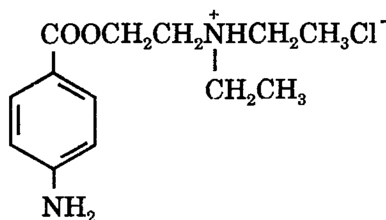
thiamine chloride (vitamine B_1)



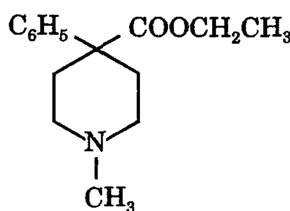
chloropheniramine



chlorodiazepoxide (librium)



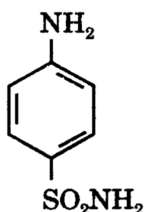
novocain



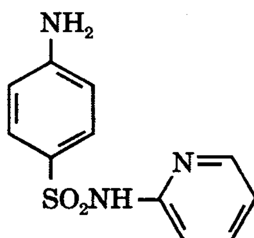
demerol

Amphetamine là chất kích thích hệ thần kinh trung ương, làm tăng huyết áp và mạch, thường được sử dụng để chống mệt mỏi, giảm suy nhược cơ thể và trị bệnh động kinh. Tuy nhiên amphetamine bị xếp vào loại các chất gây nghiện. Một số amine là các vitamine, ví dụ pyridoxine (vitamine B_6), thiamine chloride (vitamine B_1). Chloropheniramine là một thành phần của thuốc trị cảm cúm. Chlorodiazepoxide (librium) là một trong những chất có tác dụng an thần. Một số amine được sử dụng làm thuốc giảm đau và thuốc gây tê. Ví dụ novocain và các hợp chất tương tự là thuốc gây tê tại chỗ, demerol là thuốc giảm đau mạnh nhưng có độ độc khá cao.

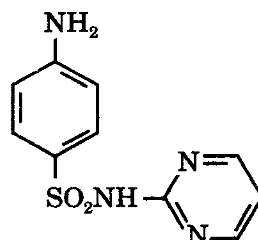
Từ aniline có thể điều chế được các loại thuốc sulfa, là những thuốc kháng khuẩn tốt, được tìm ra vào nửa đầu của thế kỷ 20. Trước khi tìm ra các loại thuốc sulfa, hầu như chưa có các loại thuốc kháng khuẩn khác. Kể từ khi các loại thuốc sulfa được đưa vào sử dụng tại Hoa Kỳ, hằng năm số lượng người tử vong vì bệnh viêm phổi giảm khoảng 25000 người. Ngày nay, các loại thuốc sulfa không còn được sử dụng nhiều như trước nữa, vì đã có nhiều loại thuốc kháng sinh tốt hơn và ít độc hại hơn; ngoài ra nhiều loại vi khuẩn đã trở nên kháng thuốc đối với các loại thuốc sulfa này.



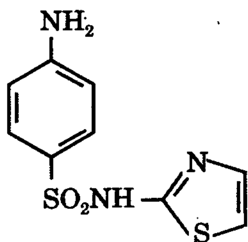
sulfanilamide



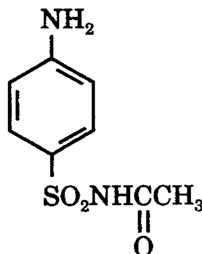
sulfapyridine



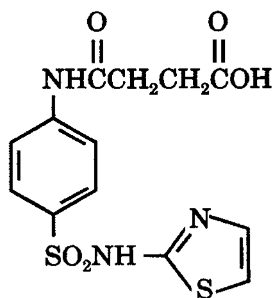
sulfadiazine



sulfathiazole



sulfacetamide



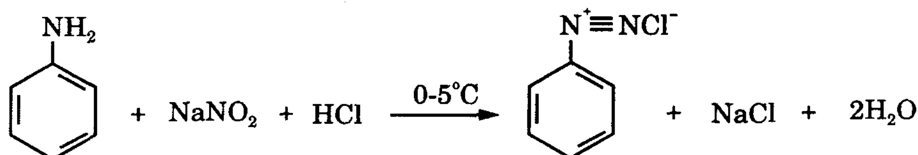
succinoylsulfathiazole

13.7 CÁC HỢP CHẤT DIAZONIUM

13.7.1 Điều chế muối diazonium

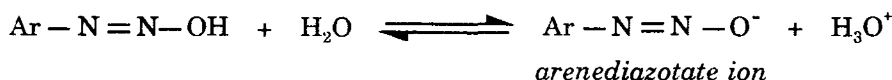
Các muối diazonium của amine béo (*alkanediazonium*) không bền nên ít có giá trị sử dụng trong tổng hợp hữu cơ. Ngược lại, các muối diazonium của amine thơm (*arenediazonium*) bền ở nhiệt độ thấp, là hợp chất trung gian quan trọng cho nhiều phản ứng tổng hợp hữu cơ. Vì vậy, ở đây chỉ tập trung giới thiệu các muối diazonium của

amine thơm. Muối diazonium được điều chế từ các amine thơm bậc một bằng phản ứng với HNO_2 (trong thực tế sử dụng hỗn hợp $NaNO_2$ và một acid như HCl) ở nhiệt độ 0÷5°C. Một số trường hợp, phải sử dụng H_2SO_4 hay HBF_4 thay cho HCl khi anion Cl^- trong hỗn hợp phản ứng có khả năng hình thành các sản phẩm phụ.



Trong môi trường acid, muối diazonium của amine thơm có cấu trúc ion $Ar{-}N^+{\equiv}N$ (hay $Ar{-}N_2^+$), gọi là arenediazonium ion. Trong môi trường trung tính và môi trường base, arenediazonium ion tồn tại ở trạng thái cân bằng với arenediazohydroxide Ar–N=N–OH (có tên gọi khác là aryldiazenol) và arenediazotate ion $Ar{-}N{=}N{-}O^-$. Ở pH=7, ion $Ar{-}N^+{\equiv}N$ chiếm ưu thế; ở pH = 11,9 lượng ion $Ar{-}N^+{\equiv}N$ và ion $Ar{-}N{=}N{-}O^-$ gần như bằng nhau. Khi điều chế muối diazonium, thường sử dụng một lượng dư acid để giữ môi trường acid cho hỗn hợp phản ứng, ngăn chặn các phản ứng phụ. Ngoài ra, do HNO_2 có thể mất dưới dạng NO hoặc NO_2 trong quá trình phản ứng, cần kiểm tra sự có mặt của HNO_2 bằng KI và hồ tinh bột (HNO_2 oxy hóa I^- thành I_2 tự do, phản ứng với tinh bột cho màu xanh rất đặc trưng). Ngoài ra, phản ứng diazo hóa là phản ứng tỏa nhiệt mạnh, cần phải khống chế nhiệt độ hỗn hợp phản ứng trong khoảng 0÷5°C để tránh sự phân huỷ của muối diazonium.



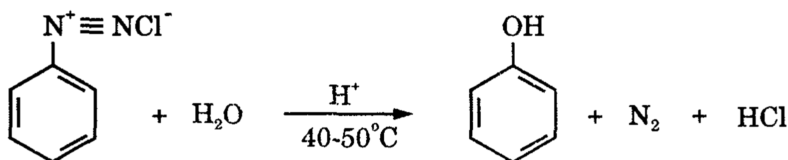


13.7.2 Phản ứng thế nhóm diazonium (giải phóng N_2)

1- Phản ứng thủy phân

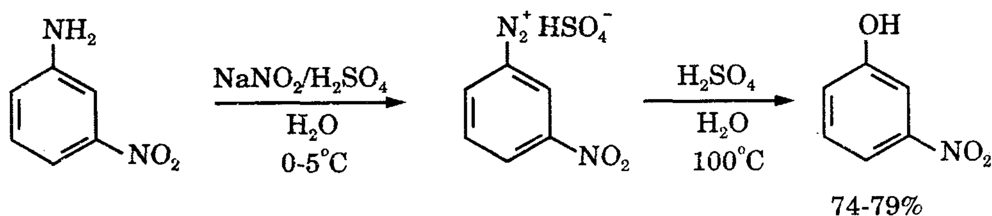
Muối diazonium của amine thơm bị thủy phân hình thành phenol kèm theo sự giải phóng N_2 tự do. Phản ứng xảy ra chậm ở nhiệt độ thấp và tốc độ phản ứng tăng nhanh khi đun nóng. Đây là

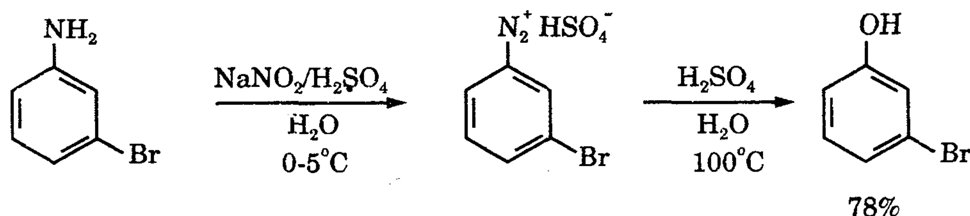
một trong những phương pháp điều chế phenol trong phòng thí nghiệm rất hữu hiệu. Phương pháp tiến hành thí nghiệm đơn giản, chỉ cần đun nhẹ dung dịch muối diazonium với sự có mặt của acid, phenol sẽ được hình thành trực tiếp.



Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân đơn phân tử, trong đó giai đoạn chậm là sự hình thành phenyl cation $C_6H_5^+$ kèm theo sự giải phóng N_2. Mặc dù phenyl cation không bền nhưng N_2 tách ra rất bền, sự hình thành N_2 thúc đẩy phản ứng xảy ra nhanh. Phenyl cation rất hoạt động, phản ứng nhanh với H_2O hình thành phenol. Phenol hình thành có khả năng tham gia phản ứng ghép đôi với muối diazonium chưa bị thủy phân (phản ứng ghép đôi được trình bày ở phần sau). Dung dịch càng acid thì phản ứng ghép đôi càng khó xảy ra. Vì vậy khi điều chế phenol theo phương pháp này, dung dịch diazonium sẽ được thêm chậm vào một lượng lớn H_2SO_4 loãng và sôi.

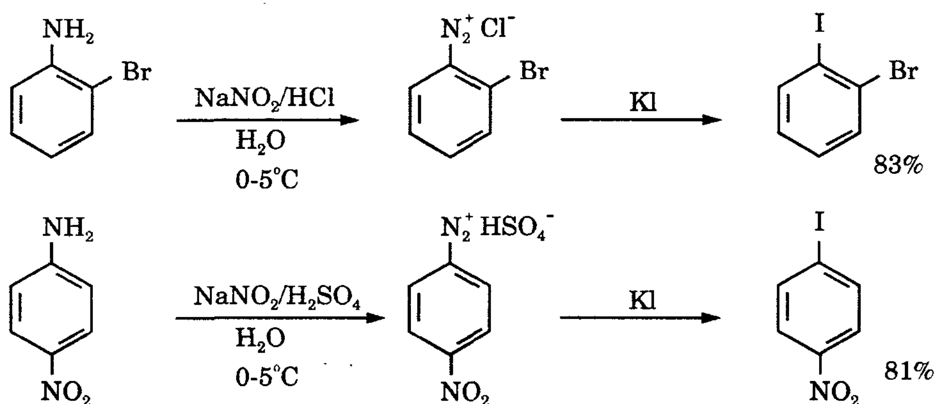
Do phenyl cation $C_6H_5^+$ có khả năng tham gia phản ứng với ion Cl^- hình thành C_6H_5–Cl, trong giai đoạn điều chế muối diazonium, cần phải sử dụng H_2SO_4 thay cho HCl. Anion HSO_4^- sinh ra từ H_2SO_4 có tính ái nhân yếu hơn H_2O nên không cạnh tranh được với phản ứng thủy phân.



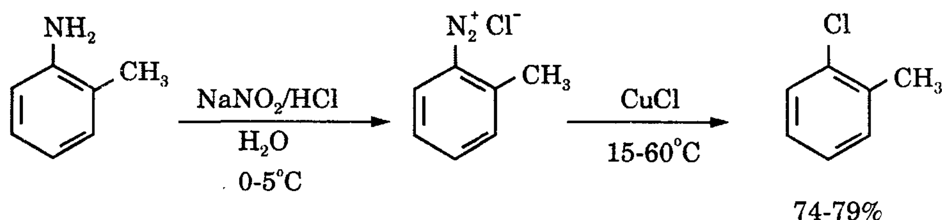


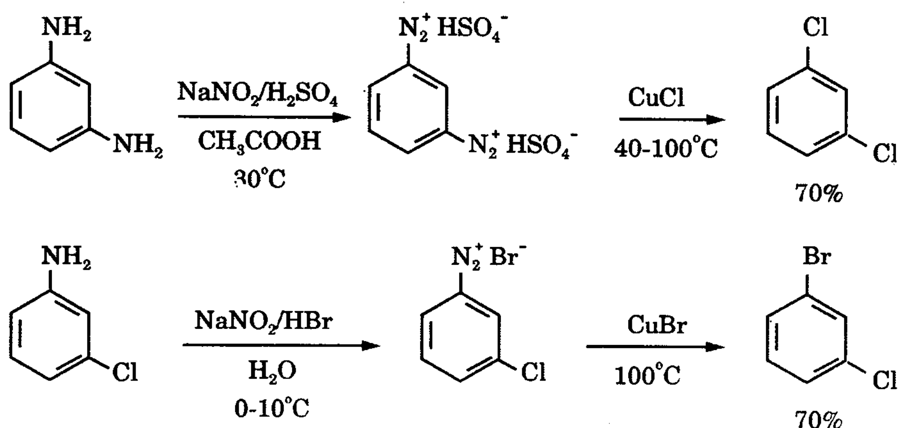
2- Phản ứng halogen hóa

Phản ứng giữa muối diazonium và KI được xem là phương pháp chuẩn để điều chế C_6H_5I và dẫn xuất từ benzene cũng như từ các hợp chất hydrocarbon thơm khác. Do anion I^- có tính ái nhân mạnh hơn ion Cl^-, vẫn có thể dùng HCl trong phản ứng diazo hóa và sau đó dùng KI trong phản ứng điều chế C_6H_5I. Thông thường dung dịch KI được cho vào dung dịch muối diazonium, sau đó hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng hoặc gia nhiệt thêm để tăng tốc độ phản ứng.



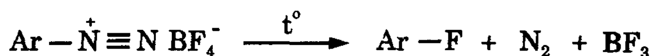
Trong trường hợp điều chế các hợp chất chloroarene hoặc chlorobenzene, không thể sử dụng KCl hay KBr mà phải sử dụng muối CuCl hoặc CuBr. Phản ứng này được gọi là phản ứng Sandmeyer. Phản ứng Sandmayer được cho là xảy ra theo cơ chế gốc tự do, đi qua giai đoạn hình thành gốc tự do $C_6H_5^{(\cdot)}$ dưới tác dụng của Cu (I). Thông thường, acid HX dùng trong giai đoạn diazo hóa amine và muối CuX có cùng gốc halogen, để hạn chế việc hình thành các sản phẩm phụ tương ứng.

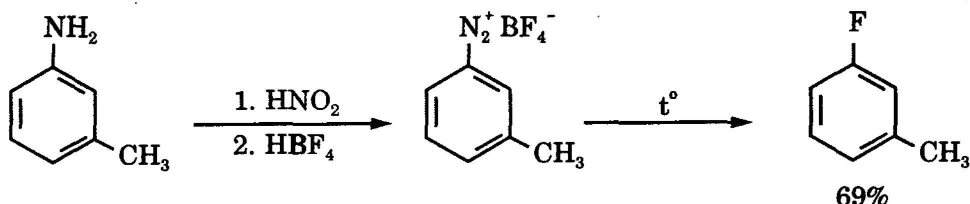


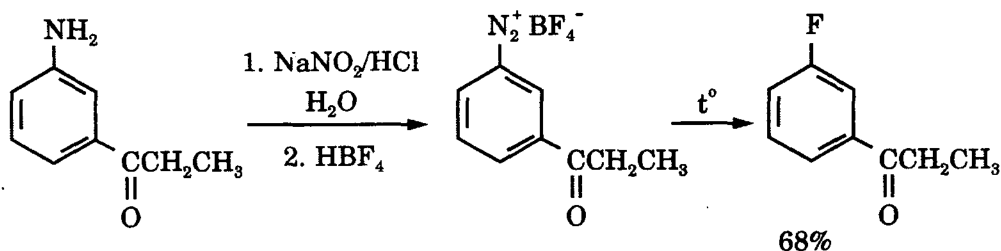


Mặc dù có thể thực hiện phản ứng halogen hóa nhân thơm (thế ái điện tử vào nhân thơm) để điều chế các hợp chất chloroarene hoặc bromoarene, trong nhiều trường hợp cần phải sử dụng phương pháp đi từ muối diazonium để điều chế các dẫn xuất này. Phản ứng halogen hóa trực tiếp một số hydrocarbon thơm thường hình thành hỗn hợp hai đồng phần *ortho-* và *para-*, có nhiệt độ sôi rất gần nhau, gây khó khăn cho giai đoạn tinh chế sản phẩm. Trong khi đó, hai đồng phân *ortho-* và *para-* của phản ứng nitro hóa (nguyên liệu ban đầu để điều chế các amine, sau đó là các muối diazonium tương ứng) có nhiệt độ sôi khác nhau nhiều hơn, dễ tinh chế hơn. Ngoài ra, một số trường hợp khi không thể thực hiện phản ứng halogen hóa trực tiếp, phản ứng Sandmeyer là một lựa chọn thích hợp. Ví dụ khi cần điều chế *m*-bromochlorobenzene, phản ứng brom hóa chlorobenzene chỉ hình thành hỗn hợp *o*-bromochlorobenzene và *p*-bromochlorobenzene.

Phản ứng điều chế dẫn xuất fluoroarene không thể thực hiện theo phương pháp fluor hóa trực tiếp vào nhân thơm. Do đó sử dụng phản ứng thế nhóm diazonium là phương pháp thích hợp nhất. Thông thường fluoroboric acid HBF_4 được cho vào dung dịch muối diazonium, hình thành kết tủa muối diazonium fluoroborate $ArN_2^+BF_4^-$. Đây là một muối bền, có thể cô lập bằng cách lọc, rửa, sấy khô. Khi đun nóng, muối diazonium fluoroborate sẽ phân hủy thành fluoroarene. Phản ứng có tên gọi là Schiemann. Tương tự, có thể điều chế dẫn xuất fluoroarene thông qua muối diazonium hexafluorophosphate $ArN_2^+PF_6^-$.

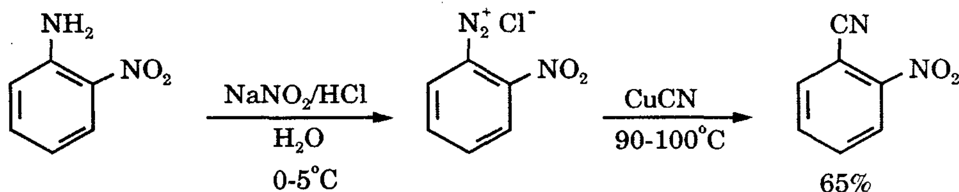




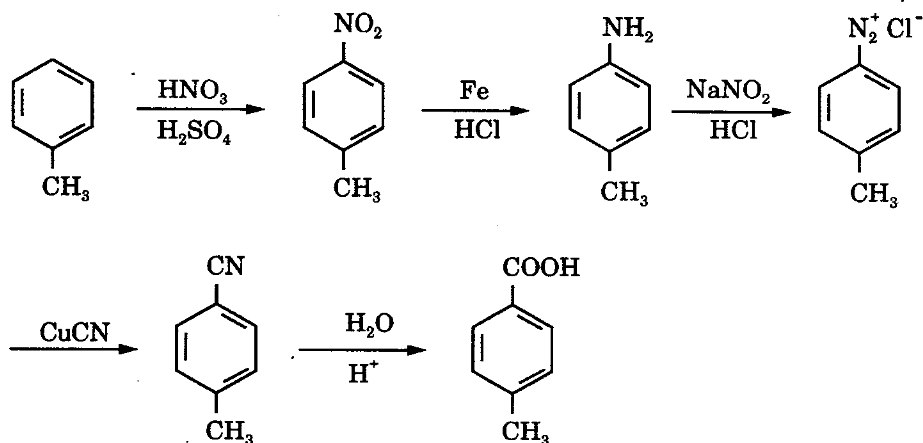


3- Phản ứng nitrile hóa

Đây cũng là một trường hợp của phản ứng Sandmeyer, trong đó tác nhân CuCN được sử dụng thay cho CuCl hay CuBr nói trên. Nhóm diazonium sẽ được thay thế bằng nhóm –CN kèm theo sự giải phóng N_2. Để hạn chế sự hình thành HCN, muối diazonium thường được trung hòa với dung dịch Na_2CO_3 trước khi thêm CuCN vào hỗn hợp. Phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế gốc tự do, đi qua giai đoạn hình thành gốc tự do $C_6H_5^{(\cdot)}$. Đây là một phương pháp điều chế hợp chất nitrile thơm rất hữu hiệu.



Thủy phân các hợp chất nitrile trong môi trường acid hoặc môi trường kiềm sẽ hình thành các carboxylic acid tương ứng. Do đó quá trình tổng hợp sử dụng phản ứng này là một phương pháp hữu hiệu để điều chế carboxylic acid thơm từ các hợp chất nitro tương ứng.



Phương pháp điều chế carbpxylic acid thơm thông qua phản ứng Sandmeyer của muối diazonium và CuCN nói trên thường được sử dụng nhiều hơn so với các phương pháp khác. Ví dụ như điều chế carboxylic acid bằng phản ứng của hợp chất cơ magnesium với CO_2 (được trình bày ở chương 9), phản ứng oxy hóa mạch nhánh của hydrocarbon thơm (được trình bày ở chương 8). Rất nhiều nhóm chức có thể có trong phân tử không bền với hợp chất cơ magnesium như –COOH, –CHO, $-NH_2$, –OH... làm hạn chế việc tổng hợp theo phương pháp dùng hợp chất cơ magnesium. Phản ứng oxy hóa mạch nhánh của hydrocarbon thơm thành carboxylic acid tương ứng cũng không thể thực hiện nếu trong phân tử có nhiều nhóm chức không bền với các tác nhân oxy hóa.

4- Phản ứng khử nhóm diazonium

Nhóm diazonium trên nhân thơm có thể được thay thế bằng nguyên tử hydrogen dưới tác dụng của hydrophosphorous acid, H_3PO_2. Cũng có thể thay thế H_3PO_2 bằng ethanol khan hoặc $NaBH_4$. Các phản ứng khử này được cho là xảy ra theo cơ chế gốc tự do, trong đó H_3PO_2 hoặc ethanol khan đóng vai trò là chất cung cấp nguyên tử hydrogen. H_3PO_2 có tính khử, khi phản ứng xảy ra sẽ bị oxy hóa thành H_3PO_3. Nếu sử dụng tác nhân khử là ethanol thì sản phẩm phụ là acetaldehyde.



$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^- + H_3PO_2 + H_2O \longrightarrow Ar-H + H_3PO_3 + N_2 + HCl$$



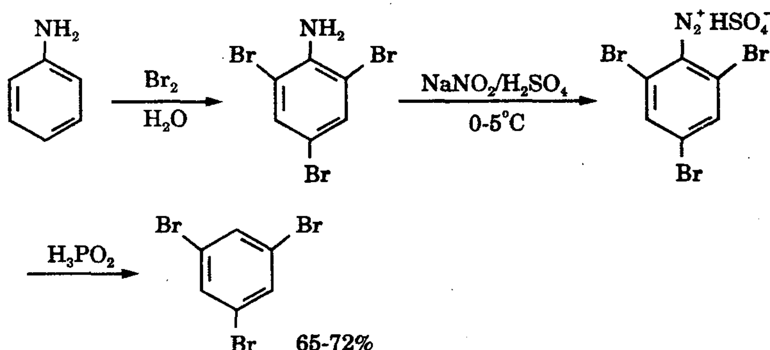
$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^- + C_2H_5OH \longrightarrow Ar-H + CH_3CHO + N_2 + HCl$$

Cần lưu ý nếu đun sôi muối diazonium với dung dịch ethanol trong nước thì sẽ thu được sản phẩm thế là ether, kèm theo sự giải phóng N_2.

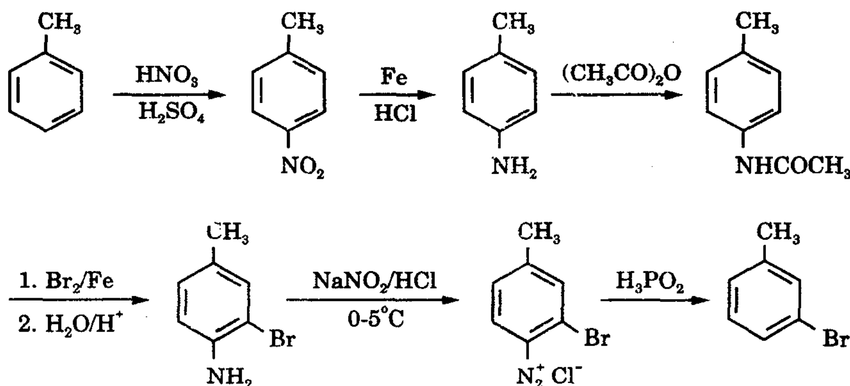


$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^- + C_2H_5OH_{dd} \longrightarrow Ar-OC_2H_5 + N_2 + HCl$$

Phản ứng khử nhóm diazonium được sử dụng trong nhiều trường hợp, khi không thể tiến hành trực tiếp một quá trình tổng hợp hữu cơ. Ví dụ khi tổng hợp 1,3,5-tribromobenzene, không thể tiến hành phản ứng brom hóa trực tiếp benzene vì –Br là nhóm thế định hướng *ortho-* và *para-* cho nhóm thế thứ hai. Tuy nhiên nếu tiến hành theo phương pháp khử muối diazonium thì sẽ thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất cao.

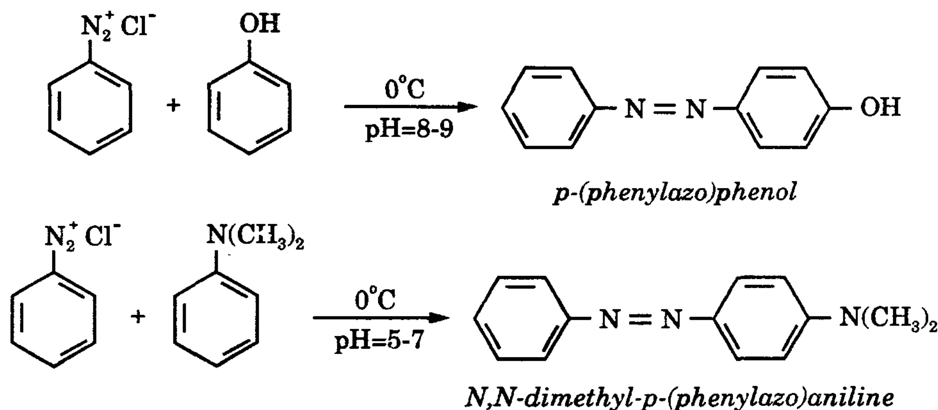


Một ví dụ khác là tổng hợp *m*-bromotoluene, hai nhóm thế trong nhân thơm đều là hai nhóm thế định hướng *ortho-* và *para-* cho nhóm thế thứ hai khi thực hiện phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm. Do đó, không thể tiến hành quá trình tổng hợp bằng phản ứng thế ái điện tử trực tiếp. Trong trường hợp này, sử dụng phương pháp khử muối diazonium sẽ cho sản phẩm mong muốn.



13.7.3 Phản ứng ghép đôi azo

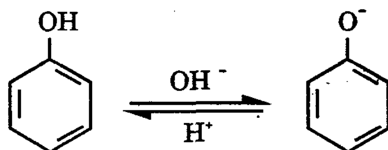
Các muối diazonium là các tác nhân ái điện tử tương đối yếu, chúng có thể tham gia phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm của các dẫn xuất hydrocarbon thơm có chứa nhóm tăng hoạt (như –OH, –OR, –NH_2, –NHR...). Phản ứng hình thành sản phẩm chứa nhóm azo –N=N–, gọi là phản ứng ghép đôi azo. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử thông thường, không kèm theo sự giải phóng N_2 như các phản ứng được trình bày ở trên. Ví dụ phản ứng giữa benzenediazonium chloride (clorua) với phenol trong môi trường kiềm nhẹ sẽ cho sản phẩm *p*-(phenylazo)phenol có màu cam. Phản ứng tương tự với *N,N*-dimethylaniline trong môi trường acid yếu sẽ cho sản phẩm *N,N*-dimethyl-*p*-(phenylazo)aniline có màu vàng.

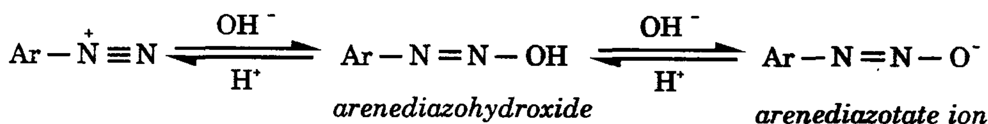


p-(phenylazo)phenol

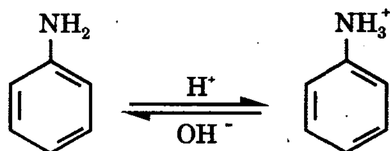
N,N-dimethyl-p-(phenylazo)aniline

Phản ứng ghép đôi giữa muối diazonium với phenol và các dẫn xuất xảy ra tốt nhất trong môi trường kiềm nhẹ. Trong điều kiện này, phenol tồn tại chủ yếu ở dạng ion phenolate (phenoxide ion), ArO^-. Dưới tác dụng của hiệu ứng đẩy điện tử của nhóm thế $-O^-$, ion phenolate được tăng hoạt mạnh hơn so với phenol. Do đó phản ứng thế ái điện tử xảy ra dễ dàng hơn. Tuy nhiên trong môi trường kiềm mạnh (pH > 10), muối diazonium lại phản ứng với OH^- hình thành các hợp chất diazohydroxide Ar–N=N–OH hoặc diazotate ion Ar–N=N–O–. Các hợp chất này không có khả năng tham gia phản ứng ghép đôi.

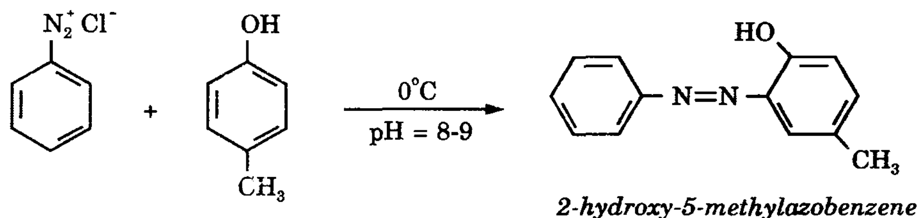




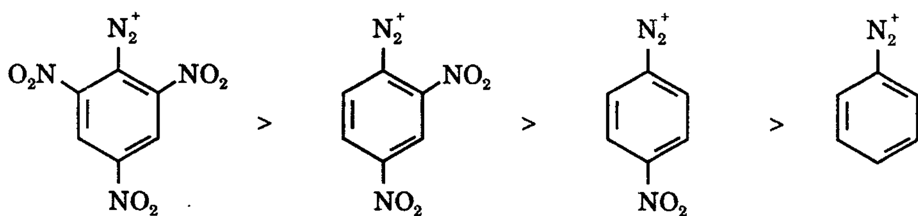
Phản ứng ghép đôi azo giữa muối diazonium với các amine xảy ra tốt nhất trong môi trường acid nhẹ (pH = 5-7). Trong điều kiện này, nồng độ của ion diazonium sẽ lớn nhất, trong khi đó một lượng lớn amine tự do không bị chuyển về dạng muối ammonium tương ứng. Ở pH < 5, amine thơm tồn tại chủ yếu ở dạng muối ammonium không tham gia phản ứng ghép đôi.



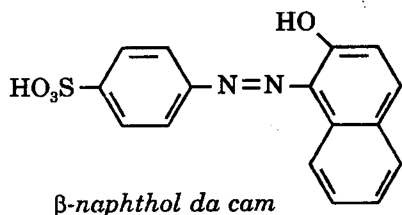
Với các dẫn xuất của phenol và aniline, phản ứng ghép đôi xảy ra chủ yếu ở vị trí *para-*, do tác nhân ái điện tử diazonium có kích thước lớn, không thuận lợi về mặt không gian. Tuy nhiên, nếu vị trí *para-* không còn tự do, phản ứng ghép đôi azo vẫn xảy ra ở vị trí *ortho-*. Ví dụ phản ứng giữa p-methylphenol và benzenediazonium chloride sẽ hình thành sản phẩm 2-hydroxy-5-methylazobenzene.



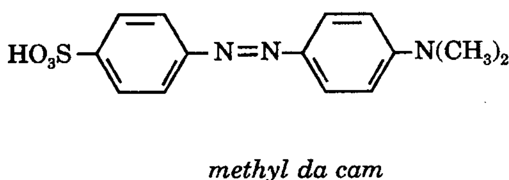
Khả năng tham gia phản ứng ghép đôi của các muối diazonium tăng khi trong phân tử chứa những nhóm thế hút điện tử mạnh, ví dụ như các nhóm $-NO_2$, $-SO_3H$. Ví dụ $C_6H_5N_2^+$ chỉ tham gia phản ứng ghép đôi azo với các nhân thơm được tăng hoạt mạnh như phenol, aniline và dẫn xuất, 1,3,5-trimethoxybenzene... và phản ứng rất chậm với các nhân thơm ít hoạt hóa hơn như methoxybenzene, 1,3-dimethoxybenzene, 1,3,5-trimethylbenzene. Trong khi đó $4-NO_2-C_6H_4N_2^+$ có khả năng tham gia phản ứng ghép đôi azo với methoxybenzene. Tương tự như vậy, $2,4,6-(NO_2)_3C_6H_2N_2^+$ có khả năng tham gia phản ứng ghép đôi azo với tất cả các hydrocarbon thơm nói trên. Khả năng tham gia phản ứng ghép đôi azo được sắp xếp theo trật tự:



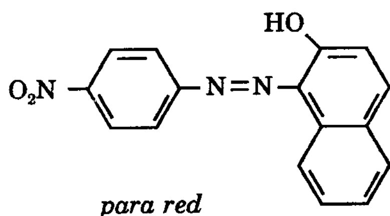
Các hợp chất azo Ar–N=N–Ar là những chất màu. Màu của các hợp chất azo phụ thuộc vào bản chất của các gốc hydrocarbon thơm, bản chất các nhóm thế và pH của môi trường. Ví dụ đơn giản nhất là *trans*-azobenzene C_6H_5–N=N–C_6H_5 có màu đỏ gạch, tuy nhiên không tan trong nước và không có khả năng bắt vải. Nếu trong phân tử các chất màu azo có các nhóm thế như –OH hoặc –NH_2 thì chúng có thể tác dụng được với acid (-nhóm NH_2) hoặc base (nhóm –OH) hình thành các muối tương ứng. Các muối này có khả năng tan trong nước và có khả năng bắt vải, nên được sử dụng rộng rãi làm phẩm nhuộm vải, gọi là phẩm nhuộm azo. Một số phẩm nhuộm azo thông dụng có công thức như sau:



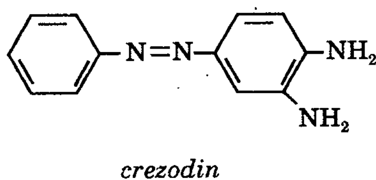
β-naphthol da cam



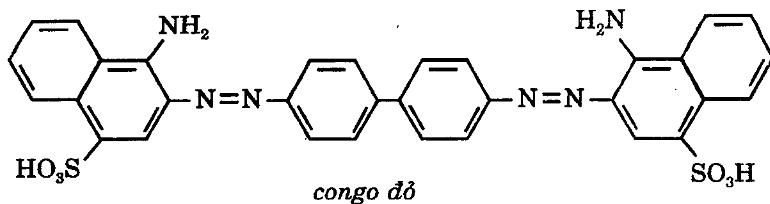
methyl da cam



para red



crezodin



congo đỏ

Chương **14**

CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG THƠM NĂM VÀ SÁU CẠNH MỘT DỊ TỐ

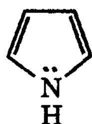
14.1 CẤU TẠO CHUNG

Hợp chất hữu cơ thông thường được chia thành hai nhóm chính: (i) Các hợp chất mạch hở (aliphatic hay acyclic) và (ii) các hợp chất mạch vòng (cyclic). Nếu hệ thống vòng được hình thành chỉ từ một loại nguyên tố thì có tên gọi là vòng isocyclic hay homocyclic. Thường gặp nhất là các hệ thống vòng được hình thành từ những nguyên tử carbon, được gọi là vòng carbocyclic. Các hệ thống vòng được hình thành từ hai hay nhiều loại nguyên tố khác nhau được gọi là vòng heterocyclic hay còn gọi là dị vòng. Trong lĩnh vực hóa hữu cơ, người ta tập trung nghiên cứu các hợp chất dị vòng được hình thành bởi các nguyên tử carbon đồng thời có mặt một hay nhiều nguyên tử của nguyên tố khác mà thường được gọi là chung là những nguyên tử dị tố (heteroatom). Các dị tố thường gặp nhất là nitrogen (N), oxygen (O) và lưu huỳnh (S, sulfur).

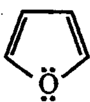
Cần lưu ý một số hợp chất hữu cơ dạng vòng có chứa nguyên tử dị tố ngoài carbon trong phân tử nhưng vẫn không được xem là những hợp chất dị vòng. Đó là những hợp chất có hệ thống vòng được hình thành từ các hợp chất hữu cơ đa chức hoặc tạp chức, ví dụ trường hợp phthalic anhydride chẳng hạn. Các hợp chất loại này thường không bền dưới tác dụng của các tác nhân oxy hóa hay nhiệt độ và cấu trúc vòng dễ bị phá vỡ. Người ta chỉ xem các hợp chất vòng loại này là dẫn xuất của hợp chất đa chức hay tạp chức nói trên.

Chương này chỉ tập trung giới thiệu một số tính chất thường gặp của các hợp chất dị vòng thơm năm và sáu cạnh một dị tố, cụ thể là các hợp chất pyrrole, furan, thiophene và pyridine. Đây là những hợp

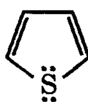
chất dị vòng thường gặp trong chương trình Hóa hữu cơ cơ bản. Các đặc điểm tính chất của những hợp chất dị vòng đã được trình bày đầy đủ và chi tiết trong những giáo trình về Hóa dị vòng và sẽ không được trình bày ở đây.



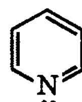
pyrrole



furan



thiophene



pyridine

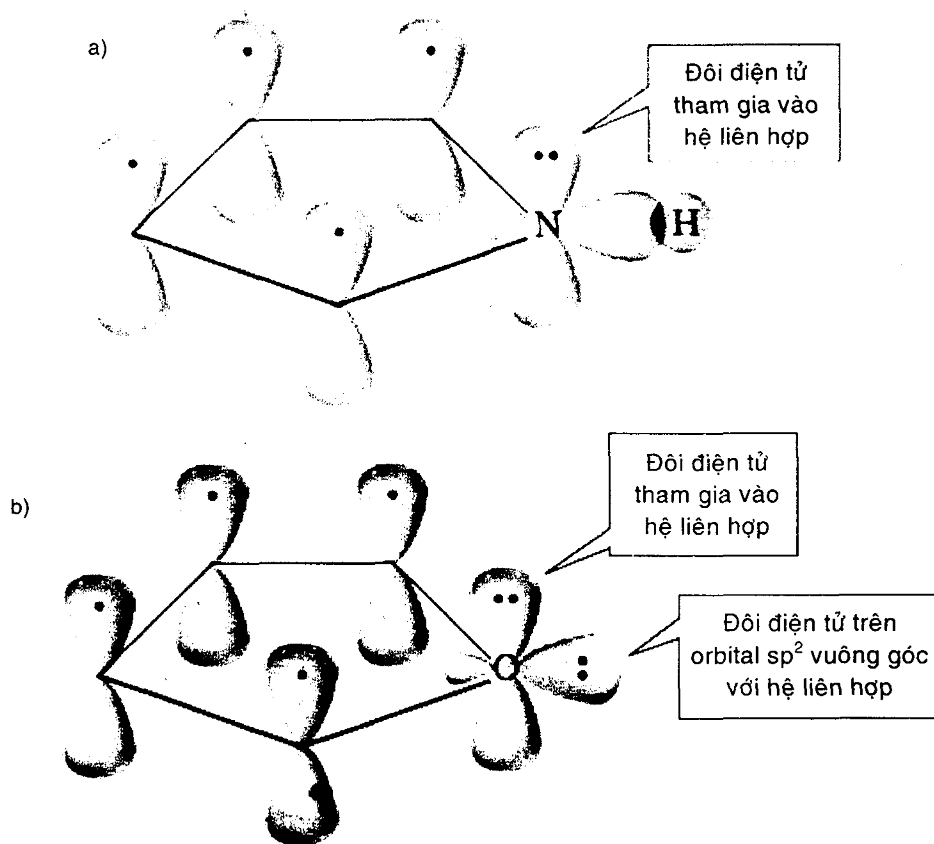
• *Cấu tạo chung của pyrrole, furan và thiophene*

Trong cấu trúc phân tử của pyrrole, furan và thiophene có hai liên kết đôi C = C liên hợp tương tự như cyclopentadiene, và có một nhóm chức có công thức cấu tạo tương tự như amine, ether và thioether. Tuy nhiên, tính chất hóa học của pyrrole, furan và thiophene hầu như khác hoàn toàn với cyclopentadiene cũng như khác với các hợp chất amine, ether và thioether. Nguyên nhân của điều này là do ba hợp chất dị vòng này có tính thơm và chủ yếu chỉ thể hiện các tính chất của hợp chất vòng thơm trong các phản ứng hóa học thông thường, đặc biệt là phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm. Vấn đề này sẽ được trình bày chi tiết ở những phần tiếp theo.

Thật vậy, pyrrole, furan và thiophene có cấu trúc vòng phẳng, các nguyên tử carbon cũng như các nguyên tử dị tố đều ở trạng thái lai hóa sp^2. Mỗi nguyên tử carbon trong vòng sử dụng hai orbital sp^2 để tạo liên kết σ với hai nguyên tử bên cạnh và sử dụng một orbital sp^2 để liên kết với hydrogen. Các obital p chưa lai hóa của bốn nguyên tử carbon và của nguyên tử dị tố xen phủ với nhau tạo thành một hệ liên hợp khép kín trên toàn bộ phân tử phẳng. Bốn điện tử của hai liên kết đôi C = C cùng với một đôi điện tử tự do trên nguyên tử dị tố cùng tham gia vào hệ liên hợp (Hình 14.1). Hệ thống 6 điện tử trong hệ liên hợp này thỏa mãn điều kiện 4n + 2.

Cần lưu ý đối với trường hợp furan và thiophene, ngoài đôi điện tử đã tham gia vào hệ liên hợp nói trên, nguyên tử oxygen và lưu huỳnh còn một đôi điện tử tự do phân bố trên orbital sp^2. Orbital này có trục vuông góc với trục của các orbital p trong hệ liên hợp, tức là nằm trong mặt phẳng của vòng và không tham gia vào hệ liên hợp của phân tử (H.14.1). Đối với trường hợp pyrrole, đôi điện tử chưa liên

kết trên nguyên tử nitrogen đã tham gia vào hệ liên hợp nên nguyên tử nitrogen thể hiện tính base rất yếu so với trường hợp các hợp chất amine thông thường.

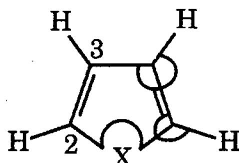


Hình 14.1 *Cấu trúc orbital của pyrrole (a) và furan (b)*

Bảng 14.1 cho biết độ dài của các liên kết và góc của các liên kết trong phân tử của pyrrole, furan và thiophene. Các số liệu đã cho thấy độ dài các liên kết C-C trong những hợp chất dị vòng loại này nằm trong khoảng 1,36 – 1,43Å, gần với độ dài liên kết C-C trong benzene (1,39Å), đều dài hơn các liên kết đôi C=C trong những hợp chất alkene (khoảng 1,33Å) và đều ngắn hơn các liên kết đơn C-C trong những hợp chất alkane (1,54Å). Bên cạnh đó, độ dài các liên kết C-X (X biểu diễn nguyên tử dị tố) trong những hợp chất dị vòng này đều ngắn hơn độ dài liên kết đơn C-X trong các hợp chất no mạch hở tương ứng là amine, ether và

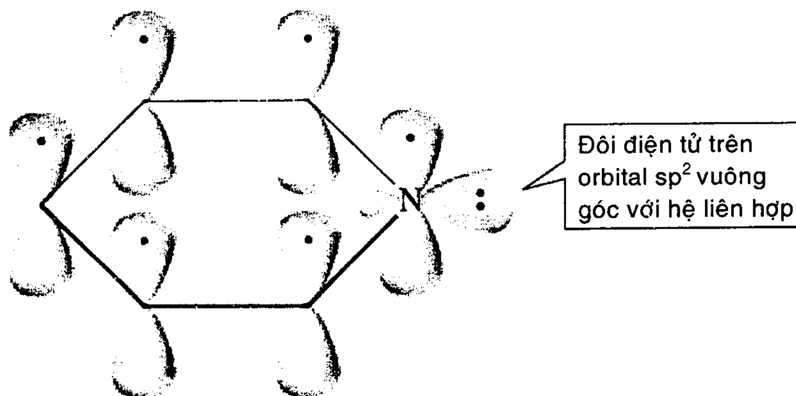
thioether. Các số liệu này cho thấy những hợp chất dị vòng loại này có cấu trúc phân tử đặc biệt khác với những hợp chất không có tính thơm tương ứng.

Bảng 14.1 *Độ dài liên kết và góc liên kết của pyrrole, furan và thiophene*



Độ dài liên kết (Å)	X = NH	X = O	X = S
X – C(2)	1,370	1,362	1,714
C(2) – C(3)	1,382	1,361	1,370
C(3) – C(4)	1,417	1,430	1,423
C(2) – H	1,076	1,075	1,078
C(3) – H	1,077	1,077	1,081
Góc liên kết (°)			
C(2)XC(5)	109,8	106,5	92,17
XC(2)C(3)	107,7	110,65	111,47
C(2)C(3)C(4)	107,4	106,07	112,45
XC(2)H	121,5	115,98	119,85
C(2)C(3)H	125,5	127,83	123,28

- ***Cấu tạo chung của pyridine***

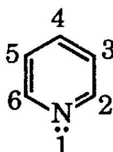


Hình 14.2 *Cấu trúc orbital của pyridine*

Phân tử pyridine có cấu trúc vòng phẳng, các nguyên tử carbon cũng như nguyên tử nitrogen đều ở trạng thái lai hóa sp^2. Mỗi nguyên tử carbon trong vòng sử dụng hai orbital sp^2 để tạo liên kết σ với hai nguyên tử bên cạnh và sử dụng một orbital sp^2 để liên kết với hydrogen. Nguyên tử nitrogen cũng sử dụng hai orbital sp^2 để tạo liên kết σ với hai nguyên tử carbon bên cạnh. Các obital p chưa lai hóa của năm nguyên tử carbon và của nguyên tử nitrogen xen phủ với nhau tạo thành một hệ liên hợp khép kín trên toàn bộ phân tử phẳng. Bốn điện tử π của hai liên kết đôi C=C cùng với một đôi điện tử π của liên kết đôi C=N cùng tham gia vào hệ liên hợp (Hình 14.2). Hệ thống 6 điện tử trong hệ liên hợp này thỏa mãn điều kiện 4n + 2.

Cần lưu ý trên nguyên tử nitrogen trong cấu trúc phân tử pyridine, ngoài đôi điện tử π của liên kết đôi C=N tham gia vào hệ liên hợp nói trên vẫn còn một đôi điện tử tự do phân bố trên orbital sp^2. Orbital này có trục vuông góc với trục của các orbital p trong hệ liên hợp, tức là nằm trong mặt phẳng của vòng và không tham gia vào hệ liên hợp của phân tử (Hình 14.2). Đôi điện tử chưa liên kết trên nguyên tử nitrogen do không tham gia vào hệ liên hợp nên nguyên tử nitrogen của pyridine sẽ thể hiện tính base mạnh hơn so với trường hợp pyrrole và những hợp chất chứa nitrogen tương tự pyrrole.

Bảng 14.2 *Độ dài liên kết và góc liên kết của pyridine*



Độ dài liên kết (Å)	N-C(2)	C(2)-C(3)	C(3)-C(4)	C(4)-C(5)
	1,338	1,394	1,392	1,392
Góc liên kết (°)	C(6)-N-C(2)	N-C(2)-C(3)	C(2)-C(3)-C(4)	C(3)-C(4)-C(5)
	116,9	123,8	118,5	118,4

Bảng 14.2 cho biết độ dài của các liên kết và góc của các liên kết trong phân tử pyridine. Độ dài các liên kết C-C trong phân tử pyridine gần với độ dài liên kết C-C trong benzene (1,39Å), đều dài hơn các liên kết đôi C=C trong những hợp chất alkene (khoảng 1,33Å) và đều ngắn hơn các liên kết đơn C-C trong những hợp chất alkane (1,54Å). Phân tử pyridine không còn giữ được hình lục giác đều như trong trường hợp

benzene. Độ dài liên kết C-N ngắn hơn khoảng 4% so với độ dài các liên kết C-C trong phân tử dị vòng, là trung gian giữa liên kết đôi C=N không liên hợp (1,28Å) và liên kết đơn C-N (1,47Å). Các góc liên kết cũng không còn là 120° đối với dạng lai hóa sp^2 như trường hợp benzene, tuy nhiên nhiên sự khác biệt này cũng không lớn.

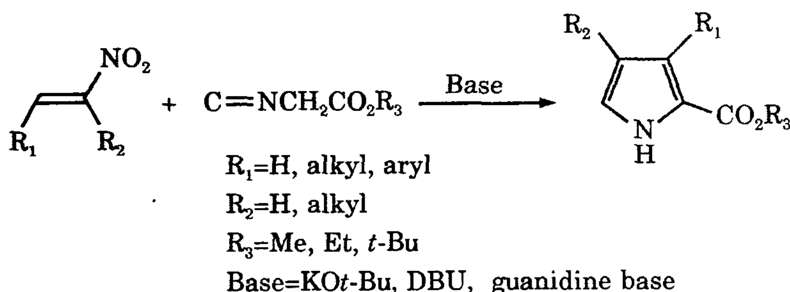
14.2 CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ

14.2.1 Điều chế các dẫn xuất pyrrole, furan và thiophene

1. Điều chế dẫn xuất pyrrole

• Phương pháp Barton-Zard

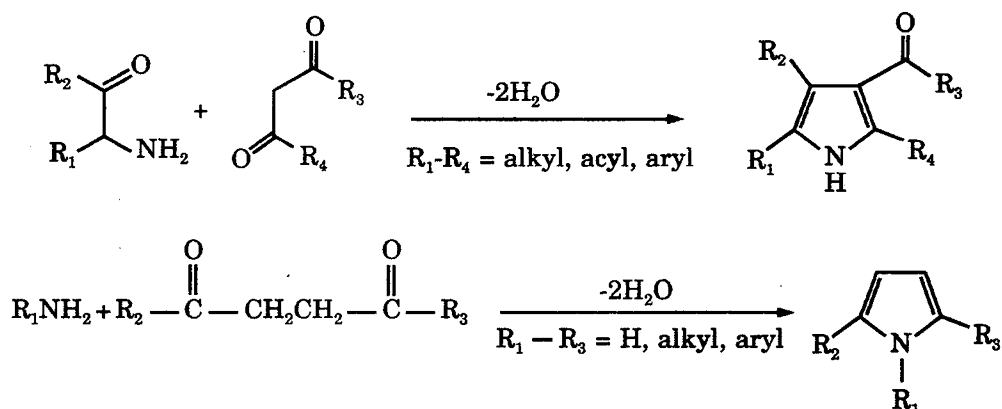
Tổng hợp các dẫn xuất của pyrrole theo phương pháp Barton-Zard liên quan đến việc thực hiện phản ứng giữa các hợp chất nitroalkene với các hợp chất alkyl α-isocyanoacetate. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một xúc tác base, thường là ở nhiệt độ thường và đôi khi ở nhiệt độ sôi của dung môi. Dung môi sử dụng cho quá trình phản ứng thường là tetrahydrofuran (THF), các alcohol mạch ngắn, hay là hỗn hợp của hai loại dung môi này. Ngoài việc sử dụng các hợp chất họ nitroalkene cho phản ứng này, có thể sử dụng hợp chất thay thế là β-acetoxy nitroalkane. Trong quá trình phản ứng, β-acetoxy nitroalkane sẽ chuyển hóa thành nitroalkene trước khi tham gia phản ứng Barton-Zard.



• Phương pháp Knorr và Paal-Knorr

Phương pháp Knorr và phương pháp Paal-Knorr là những phương pháp tổng quát để tổng hợp các dẫn xuất của pyrrole. Hai phương pháp này có những điểm giống nhau ở phản ứng ngưng tụ giữa các nhóm amine và carbonyl. Trong đó phương pháp Knorr liên quan đến phản ứng giữa các hợp chất α-amino ketone với các hợp chất

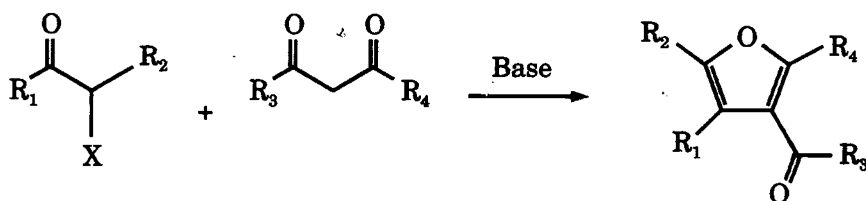
ketone có nhóm α-methylene linh động. Hợp chất α-amino ketone thường được điều chế bằng phản ứng khử nhóm oximino. Đối với phương pháp Paal-Korr, thực hiện phản ứng giữa các amine bậc một (hay ammonia) với các hợp chất 1,4-diketone hay 1,4-dialdehyde để tổng hợp các dẫn xuất của pyrrole.



2. Điều chế dẫn xuất furan

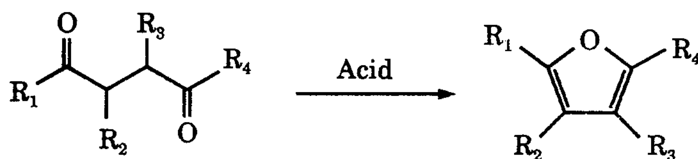
• Phương pháp Feist-Bénary

Phương pháp tổng hợp furan theo Feist-Bénary sử dụng phản ứng giữa các hợp chất α-halocarbonyl và các hợp chất β-dicarbonyl với sự có mặt của một xúc tác base, hình thành các dẫn xuất của furan tương ứng họ 3-furoate. Tác nhân α-halocarbonyl được sử dụng nhiều nhất cho phương pháp này là chloroacetaldehyde và chloroacetone, mặc dù các dẫn xuất bromo vẫn có thể được sử dụng. Hợp chất β-dicarbonyl thường sử dụng là ethyl acetoacetate và các dẫn xuất của nó. Có thể sử dụng nhiều loại base khác nhau cho phản ứng như triethylamine, KOH, NaOH .... Tuy nhiên, base được nghiên cứu sử dụng nhiều nhất trong phương pháp này là pyridine. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ thường hay nhiệt độ khoảng 50°C, trong khoảng thời gian từ vài giờ đến vài ngày, tùy thuộc vào từng điều kiện cụ thể.



• *Phương pháp Paal-Knorr*

Cũng như đối với việc tổng hợp dẫn xuất pyrrole, phương pháp Paal-Knorr được sử dụng thường xuyên trong các nghiên cứu điều chế những hợp chất họ furan. Trong đó, việc xử lý các hợp chất họ 1,4-dicarbonyl với sự có mặt của xúc tác acid sẽ hình thành các dẫn xuất furan. Phương pháp này có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất họ furan chứa một, hai, ba hay bốn nhóm thế khác nhau. Trong đó, gốc R_2 và R_3 có thể là các nhóm thế như hydrogen, alkyl, aryl, carbonyl, nitrile hay phosphonate. Gốc R_1 và R_4 có thể là các nhóm thế như hydrogen, alkyl, aryl, trialkylsilyl hay *O*-alkyl. Xúc tác acid truyền thống cho phản ứng này là các acid cho proton như H_2SO_4, HCl hay *p*-toluenesulfonic acid. Phản ứng Paal-Knorr tổng hợp dẫn xuất furan có thể xảy ra ở nhiệt độ thường hay nhiệt độ cao, với thời gian phản ứng có thể dao động từ năm phút đến 24 giờ, tùy thuộc vào từng phản ứng cụ thể.

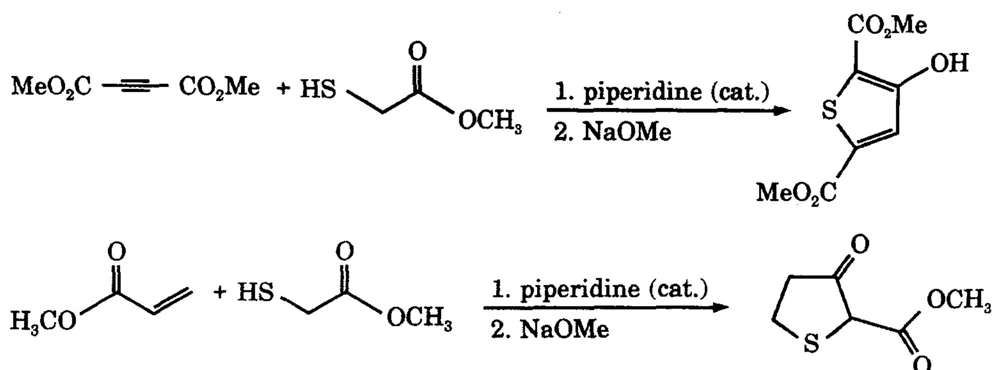


3. Điều chế dẫn xuất thiophene

• *Phương pháp Fiesselmann*

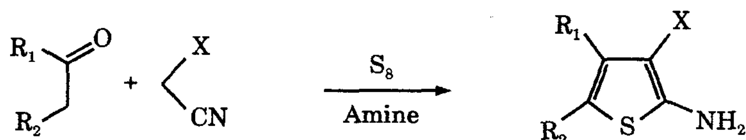
Phương pháp tổng hợp dẫn xuất của thiophene theo Fiesselmann sử dụng phản ứng ngưng tụ giữa một hợp chất α, β-acetylenic ester với thioglycolic acid hay dẫn xuất của acid này như methyl thioglycolate có mặt một xúc tác base, hình thành hợp chất thiophene chứa các nhóm thế tương ứng.

Thật ra phản ứng Fiesselmann này bắt nguồn từ phản ứng điều chế dẫn xuất tetrahydrothiophene do tác giả Woodward công bố đầu tiên, trong đó phản ứng giữa ester của thioglycolic acid với một hợp chất ester không no dạng α, β đã được thực hiện. Tác giả Fiesselmann sau đó đã phát triển phương pháp Woodward bằng cách sử dụng hợp chất α, β-acetylenic ester thay cho ester không no dạng α, β để điều chế trực tiếp dẫn xuất thiophene như đã trình bày.



• ***Phương pháp Gewald***

Đây là phương pháp được sử dụng để tổng hợp thiophenen có chứa nhóm $-NH_2$ ở vị trí C(2). Quá trình tổng hợp bao gồm phản ứng ngưng tụ giữa các hợp chất họ aldehyde, ketone hay 1,3-dicarbonyl với hợp chất nitrile chứa nhóm methylene hoạt động và lưu huỳnh nguyên tố và có mặt một base họ amine, hình thành hợp chất họ 2-aminothiophene tương ứng. Hợp chất nitrile thường được nghiên cứu sử dụng trong phương pháp này là malononitrile hay các cyanoacetic ester. Phản ứng có thể xảy ra ở nhiệt độ thường, tùy thuộc vào từng tác chất phản ứng cụ thể.

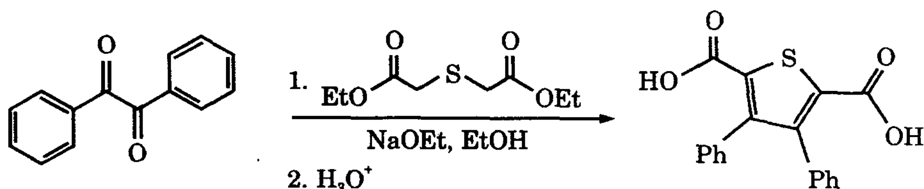


R_1, R_2 = H, alkyl, aryl, heteroaryl, CO_2R

X = CN, CO_2R, COPh, CO-heteroaryl, $CONH_2$

• ***Phương pháp Hinsberg***

Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của thiophene theo Hinsberg sử dụng phản ứng ngưng tụ giữa các hợp chất α-diketone và dialkyl thiodiglycolate với sự có mặt của một base mạnh như C_2H_5ONa trong ethanol. Sau giai đoạn thủy phân trong môi trường acid, phản ứng hình thành các dẫn xuất của thiophene chứa hai nhóm –COOH ở vị trí C(2) và C(5), cùng với hai nhóm thế tương ứng ở vị trí C(2) và C(3). Điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của thiophene theo Hinsberg tương tự như điều kiện thực hiện phản ứng ngưng tụ Claisen đã được nghiên cứu nhiều trước đây.



• ***Phương pháp Paal***

Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của thiophene theo Paal sử dụng phản ứng cộng hợp của nguyên tử lưu huỳnh, thường ở dạng phosphorus pentasulfide (P_4S_{10}) vào các hợp chất 1,4-dicarbonyl và sau đó là phản ứng tách một phân tử nước. Phản ứng hình thành các dẫn xuất thiophene chứa hai nhóm thế ở vị trí C(2) và C(5) trong vòng thiophene.

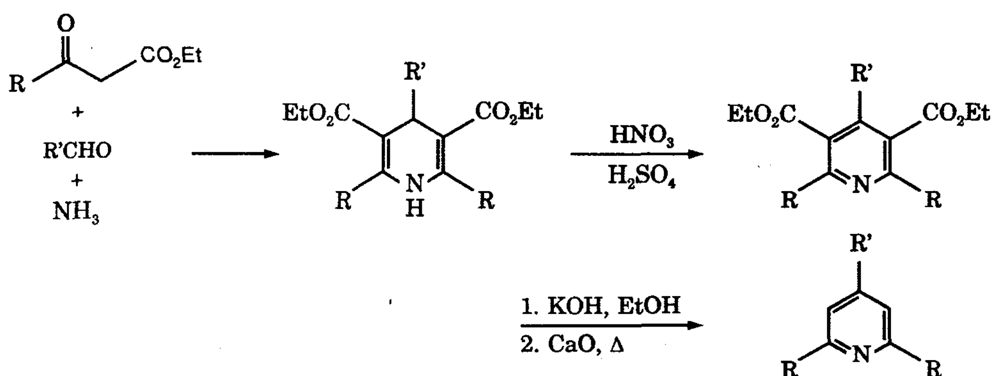


14.2.2. Điều chế các dẫn xuất của pyridine

1. Phương pháp sử dụng phản ứng ngưng tụ

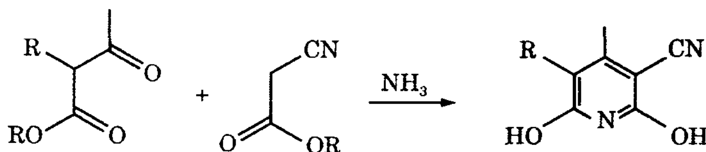
• ***Phương pháp Hantzsch truyền thống***

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất pyridine theo phương pháp Hantzsch sử dụng phản ứng ngưng tụ giữa ba thành phần, gồm hai mol hợp chất β-dicarbonyl, một mol aldehyde và một mol ammonia. Phản ứng hình thành sản phẩm trung gian là hợp chất họ 1,4-dihydropyridine. Thực hiện phản ứng oxy hóa sản phẩm này, sẽ thu được dẫn xuất pyridine chứa hai nhóm ester ở vị trí C(3) và C(5) trong dị vòng. Tiến hành phản ứng thủy phân các nhóm ester có mặt trong phân tử, cùng với phản ứng tách loại nhóm –COOH bằng CaO ở nhiệt độ cao, sẽ thu được dẫn xuất pyridine chứa ba nhóm thế tương ứng ở các vị trí C(2), C(4) và C(6) trong phân tử dị vòng.



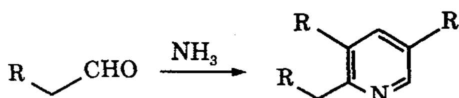
• Phương pháp Guareschi-Thorpe

Một trong những phương pháp tổng hợp dẫn xuất pyridine tương tự với quy trình tổng hợp Hantzsch nói trên là phương pháp tổng hợp dẫn xuất pyridine theo Guareschi-Thorpe. Quy trình này sử dụng phản ứng ngưng tụ ba thành phần giữa hợp chất họ acetoacetic este với hợp chất họ cyanoacetic ester trong điều kiện có mặt ammonia. Phản ứng này sẽ hình thành dẫn xuất pyridine chứa hai nhóm –OH ở vị trí C(2) và C(6) cùng với nhóm –CN ở vị trí C(3) trong phân tử dị vòng. Sự khác biệt cơ bản giữa phương pháp này và phương pháp Hantzsch truyền thống là sự có mặt của hợp chất họ cyanoacetic ester có mặt trong phản ứng ba thành phần này.

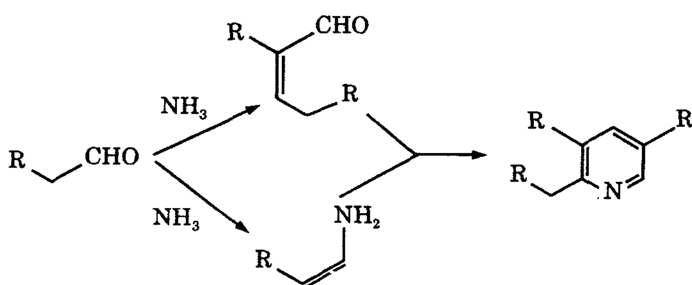


• Phương pháp Chichibabin

Một phương pháp tổng hợp dẫn xuất pyridine qua những giai đoạn tương tự như phản ứng Hantzsch truyền thống là phương pháp tổng hợp theo Chichibabin. Phản ứng này được thực hiện ở pha hơi, trong đó hơi của aldehyde mạch hở và ammonia được dẫn qua xúc tác trên cơ sở alumia ở nhiệt độ khoảng 300 – 400°C. Phản ứng sẽ hình thành dẫn xuất pyridine chứa ba nhóm thế tương ứng ở các vị trí C(3), C(5) và C(6) trong phân tử dị vòng.



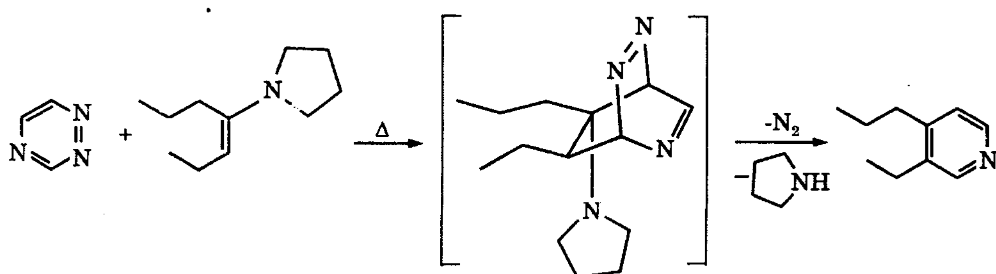
Nếu chỉ nhìn vào số lượng nguyên liệu ban đầu là aldehyde và ammonia, chỉ thấy đây là phản ứng ngưng tụ giữa hai thành phần và ít liên quan đến quy trình phản ứng tổng hợp dẫn xuất pyridine theo Hantzsch. Tuy nhiên, sự liên hệ giữa phản ứng tổng hợp dẫn xuất pyridine theo Chichibabin và Hantzsch được thể hiện trong cơ chế của phản ứng ngưng tụ này. Ammonia đóng vai trò xúc tác base cho phản ứng ngưng tụ aldol giữa hai phân tử aldehyde mạch hở để hình thành sản phẩm aldol hóa tương ứng. Ammonia còn đóng vai trò tác nhân tham gia phản ứng để hình thành hợp chất enamine trung gian. Tiếp theo là phản ứng đóng vòng giữa hợp chất imine với sản phẩm trung gian aldol hóa để hình thành dẫn xuất pyridine chứa ba nhóm thế tương ứng.



2. Phương pháp cộng hợp đóng vòng

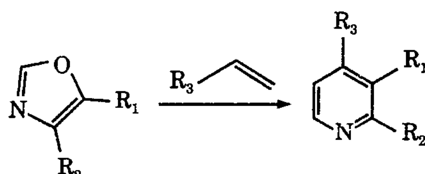
• Phương pháp Boger

Các quy trình tổng hợp dẫn xuất pyridine theo các phản ứng cộng hợp đóng vòng có nhiều ưu điểm hơn những phương pháp khác. Sử dụng phản ứng cộng hợp đóng vòng ít sinh ra sản phẩm phụ không mong muốn hơn cũng như có thể khống chế được tất cả các nhóm thế tại năm nguyên tử carbon trong phân tử dị vòng. Phương pháp sử dụng phản ứng cộng hợp đóng vòng để tổng hợp dẫn xuất pyridine hiệu quả là sử dụng quy trình tổng hợp kiểu Boger. Phương pháp này sử dụng phản ứng cộng hợp kiểu hetero-Diels-Alder giữa hợp chất triazine với alkene chứa nhóm thế mong muốn dạng enamine. Hợp chất enamine này được điều chế từ hợp chất ketone tương ứng theo quy trình tổng hợp hữu cơ thông thường. Sản phẩm cộng hợp trung gian thường không bền, dễ dàng chuyển hóa thành dẫn xuất pyridine chứa các nhóm thế tương ứng.



• *Phương pháp Kondrat'eva*

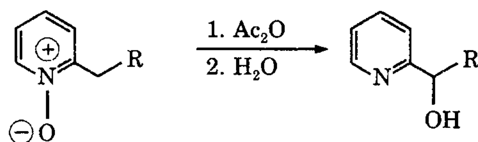
Quá trình tổng hợp dẫn xuất pyridine theo phương pháp Kondrat'eva dựa trên phản ứng cộng hợp đóng vòng giữa các dẫn xuất oxazole chứa nhóm thế với alkene. Phản ứng cộng hợp đóng vòng xảy ra theo cơ chế tương tự như phản ứng Diels-Alder, hình thành dẫn xuất pyridine chứa các nhóm thế tương ứng.



3. *Phương pháp dựa trên phản ứng chuyển vị*

• *Phương pháp Boekelheide*

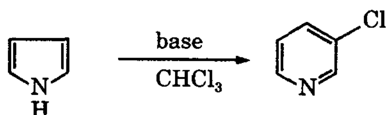
Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất pyridine theo Boekelheide sử dụng phản ứng chuyển vị của hợp chất họ pyridine *N*-oxide thành pyridine chứa nhóm thế tại vị trí C(2) trong phân tử dị vòng và nhóm thế này có chứa nhóm –OH trên nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với dị vòng pyridine. Phản ứng chuyển vị được thực hiện với sự có mặt của tác nhân acyl hóa như acetic anhydride, sau đó là giai đoạn thủy phân thu sản phẩm dẫn xuất pyridine tương ứng.



• *Phương pháp Ciamician-Dennstedt*

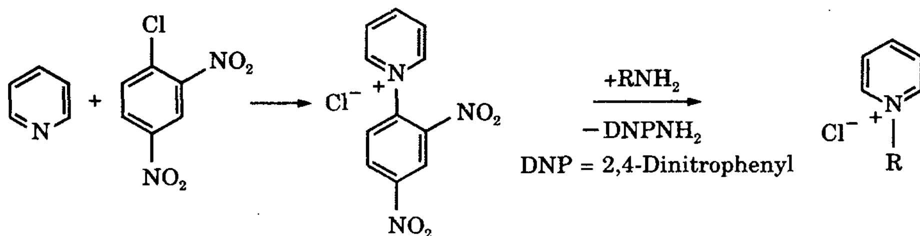
Quy trình tổng hợp dẫn xuất pyridine theo phương pháp chuyển vị Ciamician-Dennstedt sử dụng phản ứng giữa một dẫn xuất pyrrole với tác nhân họ carbene sinh ra từ hỗn hợp một base và chloroform.

Phản ứng này sẽ hình thành dẫn xuất pyridine chứa nhóm thế -Cl ở vị trí C(3) trong phân tử dị vòng. Base đầu tiên sử dụng trong phản ứng này là muối potassium của pyrrole. Tuy nhiên sau đó rất nhiều loại base khác nhau đã được nghiên cứu sử dụng để hình thành tác nhân carbene với chloroform cho phản ứng.



4. Phương pháp dựa trên phản ứng Zincke

Tổng hợp các dẫn xuất pyridine theo phương pháp Zincke sử dụng phản ứng trao đổi amine, trong đó tác nhân muối Zincke là muối *N*-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium được chuyển hóa thành các dẫn xuất dạng muối pyridinium chứa nhóm thế trên nguyên tử nitrogen. Thông thường tác nhân muối *N*-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium được điều chế trực tiếp từ phản ứng giữa pyridine hay dẫn xuất pyridine không chứa nhóm thế trên nguyên tử nitrogen với 2,4-dinitrochlorobenzene. Phản ứng trao đổi amine xảy ra, hình thành dẫn xuất muối pyridinium tương ứng cùng với sản phẩm còn lại là 2,4-dinitrophenylamine. Phương pháp trao đổi Zincke đã được sử dụng để điều chế nhiều muối pyridinium chứa các nhóm thế khác nhau trên nguyên tử nitrogen trong dị vòng. Phương pháp này được sử dụng trong trường hợp không thể thực hiện các phản ứng *N*-alkyl hóa hay *N*-aryl hóa trực tiếp vào nguyên tử nitrogen của pyridine.



14.3 TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Các hợp chất pyrrole, furan và thiophene là những chất lỏng trong điều kiện thông thường. Nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ sôi của chúng phụ thuộc vào trọng lượng phân tử cũng như phụ thuộc vào độ phân cực của phân tử. Nhiệt độ sôi của pyrrole cao hơn so với thiophene và furan, tuy nhiên nhiệt độ nóng chảy của furan cao hơn

trường hợp thiophene. Moment lưỡng cực của pyrrole cao hơn trường hợp furan và thiophene. Tỷ trọng và chiết suất của thiophene cao hơn trường hợp pyrrole và thiophene. Một số thông số vật lý của pyrrole, furan và thiophene được cho ở Bảng 14.3.

Bảng 14.3 *Một số thông số vật lý thông thường của pyrrole, furan và thiophene*

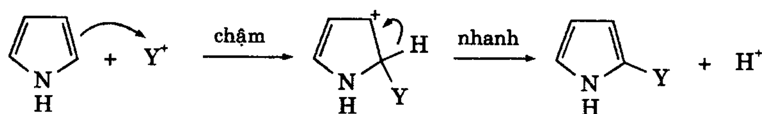
STT	Dị vòng	Nhiệt độ sôi (°C)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Moment lưỡng cực a (D)	Tỷ trọng (20 °C)	Chiết suất (20 °C)
1	Pyrrole	130	---	1,55	0,9480	1,5035
2	Furan	32	-30	0,71	0,9366	1,4216
3	Thiophene	84	-40	0,52	1,0644	1,5287

Trong điều kiện thông thường, pyridine tồn tại ở trạng thái lỏng với nhiệt độ sôi là 115 °C và nhiệt độ nóng chảy là -42 °C. Đây là chất lỏng không màu và có mùi đặc trưng rất khó chịu. Kết quả từ nhiều nghiên cứu cho thấy pyridine là một trong những hóa chất có độc tính cao có khả năng gây ra nhiều loại bệnh nguy hiểm, do đó cần phải thận trọng khi làm việc với pyridine và dẫn xuất trong thời gian dài. Pyridine tan được trong nhiều dung môi hữu cơ như ether, ethanol, methanol và có thể trộn lẫn với nước.

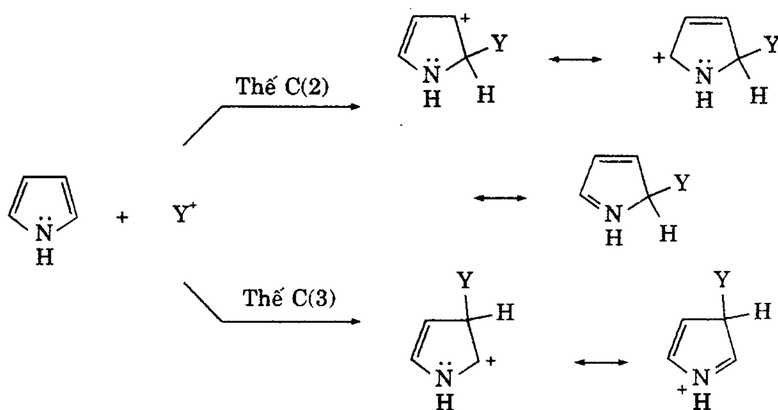
14.4 TÍNH CHẤT HÓA HỌC CỦA PYRROLE, FURAN VÀ THIOPHENE

14.4.1 Tính chất chung của phản ứng thế ái điện tử

Do đôi điện tử trên các nguyên tử nitrogen trong pyrrole, oxygen trong furan và lưu huỳnh trong thiophene đều tham gia vào hệ liên hợp, mật độ điện tử trong dị vòng thơm tăng lên so với trường hợp benzene. Các kết quả nghiên cứu trước đây đều cho thấy cả pyrrole, furan và thiophene đều có khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử dễ dàng hơn so với benzene. Trong đó, thiophene có khả năng phản ứng tương tự như mesitylene, pyrrole và furan có khả năng phản ứng tương tự phenol, rescorcinol hay aniline. Phản ứng thế ái điện tử vào dị vòng thơm cũng sẽ đi qua giai đoạn hình thành sản phẩm trung gian là phức π và phức σ như trường hợp benzene và dẫn xuất, đã được trình bày chi tiết ở chương "Các hợp chất hydrocarbon thơm" trước đây. Ví dụ cơ chế của phản ứng thế ái điện tử vào pyrrole có thể được tóm tắt như sau:

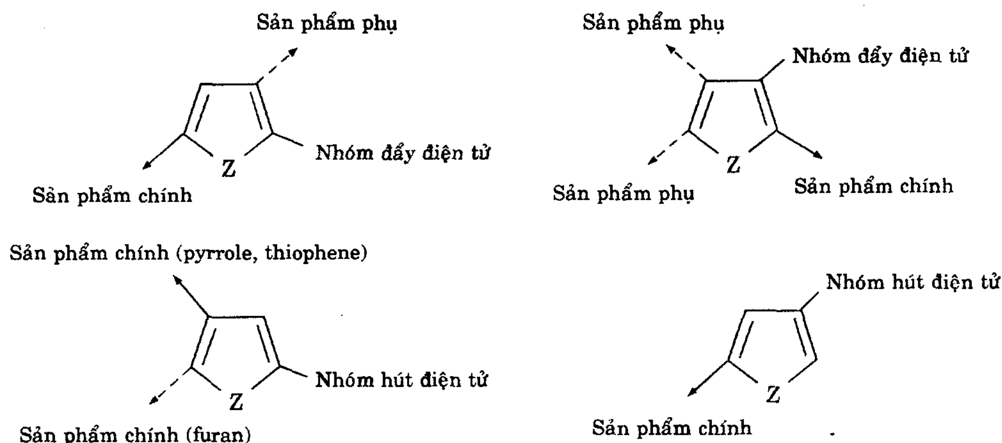


Sự định hướng cho phản ứng thế ái điện tử vào dị vòng thơm năm cạnh một dị tố cũng có thể được giải thích dựa trên độ bền tương đối của cation trung gian (phức σ) ở hai vị trí thế C(2) và C(3). Sự tấn công của tác nhân ái điện tử vào vị trí C(2) hình thành cation trung gian (phức σ) có điện tích dương được giải tỏa nhiều hơn so với trường hợp phản ứng ở vị trí C(3), và do đó cation trung gian tương ứng sẽ có độ bền tương đối lớn hơn. Kết quả là phản ứng thế ái điện tử vào các hợp chất dị vòng thơm này ưu tiên xảy ra ở vị trí C(2).



Khi trong dị vòng thơm năm cạnh đã có sẵn một nhóm thế, sự định hướng của nhóm thế thứ hai vào dị vòng thơm sẽ phụ thuộc vào tính chất đẩy hay hút điện tử của nhóm thế thứ nhất. Ngoài ra, bản chất của nguyên tử dị tố trong vòng thơm, đặc biệt là trường hợp furan, cũng sẽ có ảnh hưởng đáng kể lên hướng của phản ứng thế ái điện tử. Thông thường, nhóm thế đẩy điện tử ở vị trí C(2) sẽ định hướng nhóm thế thứ hai chủ yếu vào vị trí C(5), bên cạnh đó còn có sản phẩm phụ vào vị trí C(3). Nếu nhóm thế đẩy điện tử ở vị trí C(3), nhóm thế thứ hai chủ yếu sẽ vào vị trí C(2) bên cạnh sản phẩm phụ ở các vị trí C(4) và C(5). Trong trường hợp có nhóm hút điện tử ở vị trí C(3), nhóm thế thứ hai chủ yếu vào vị trí C(5). Đối với nhóm hút điện tử ở vị trí C(2), phản ứng có khả năng hình thành nhiều sản phẩm thế hơn, tùy thuộc vào nguyên tử dị tố trong vòng. Trong trường hợp dị vòng là furan, nguyên tử oxygen sẽ quyết định hướng phản ứng và nhóm thế thứ hai sẽ vào vị trí C(5). Đối với trường hợp pyrrole và

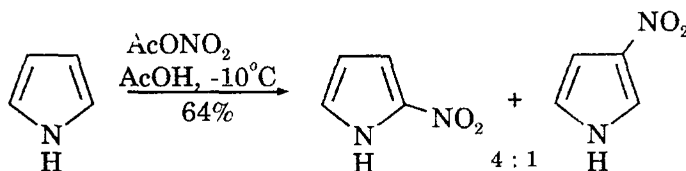
thiophene, bản chất điện tử của nhóm thế thứ nhất có ảnh hưởng quyết định và nhóm thế thứ hai sẽ vào vị trí C(4). Các ví dụ cụ thể về vấn đề này sẽ lần lượt được trình bày ở những phần tiếp theo.



14.4.2 Các phản ứng thế ái điện tử tiêu biểu

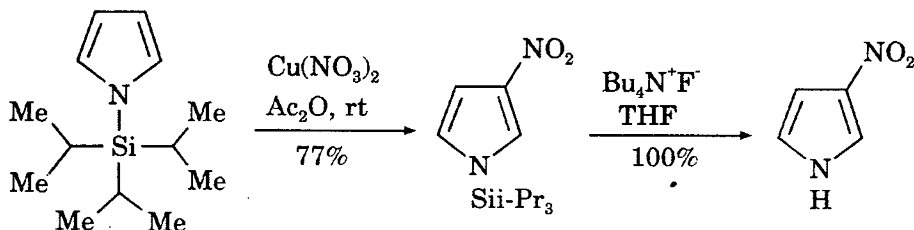
1. Phản ứng nitro hóa

Khác với trường hợp benzene và dẫn xuất, những tác nhân nitro hóa thông thường như HNO_3 đậm đặc hay hỗn hợp HNO_3/H_2SO_4 không thể sử dụng cho phản ứng nitro hóa pyrrole, furan và thiophene ở điều kiện thường sử dụng cho quá trình nitro hóa benzene. Phản ứng mở vòng phân hủy và phản ứng nhựa hóa cả pyrrole, furan và thiophene đều có khả năng xảy ra khi có mặt các tác nhân nitro hóa trong điều kiện thông thường như vậy.

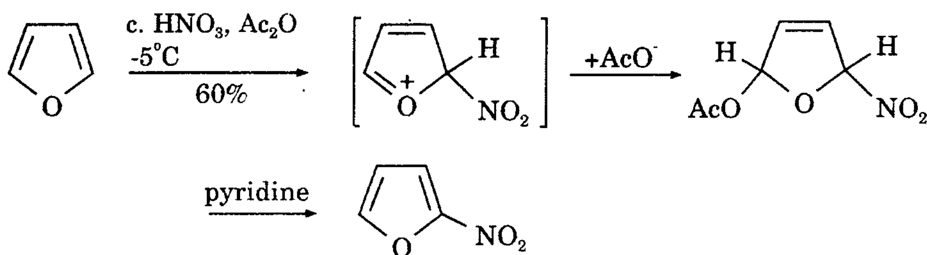


Đối với phản ứng nitro hóa pyrrole, có thể sử dụng tác nhân acetyl nitrate ở nhiệt độ khoảng -10°C. Tác nhân nitro hóa này được điều chế bằng phản ứng giữa HNO_3 bốc khói với acetic anhydride. Phản ứng nitro hóa trong điều kiện này cho sản phẩm chính là 2-nitropyrrole và sản phẩm phụ là 3-nitropyrrole với tỷ lệ mol vào khoảng 4 : 1. Để thu được sản phẩm chính là đồng phân 3-nitropyrrole, người ta

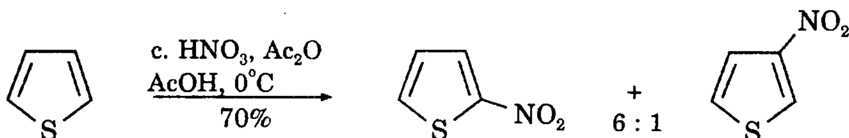
sử dụng biện pháp gây ra sự cản trở về mặt không gian ở vị trí C(2), ví dụ đưa nhóm thế triisopropylsilyl vào vị trí nguyên tử nitrogen. Phản ứng nitro hóa bằng tác nhân $Cu(NO_3)_2$ và acetic anhydride sẽ xảy ra chủ yếu tại vị trí C(3) để hình thành sản phẩm tương ứng. Sau khi phản ứng kết thúc, giải phóng nhóm triisopropylsilyl để được đồng phân 3-nitropyrrole mong muốn.



Phản ứng nitro hóa furan với tác nhân acetyl nitrate chủ yếu cho sản phẩm cộng làm mất tính thơm của furan. Acetate anion có khả năng cộng hợp vào cation trung gian của phản ứng thế, hình thành sản phẩm cộng tương ứng với nhóm acetate ở vị trí C(5). Xử lý sản phẩm này với một base yếu như pyridine sẽ xảy ra phản ứng tách loại một phân tử acetic acid, hình thành sản phẩm thế ở vị trí C(2).

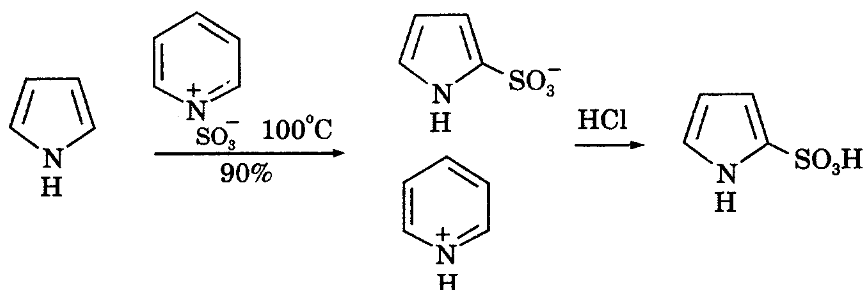


Phản ứng nitro hóa thiophene cũng được thực hiện với tác nhân acetyl nitrate ở nhiệt độ 0°C, hình thành sản phẩm chính là 2-nitrothiophene cùng với sản phẩm phụ là đồng phân 3-nitrothiophene. Cần lưu ý là trong quá trình phản ứng nitro hóa thiophene, hiện tượng nổ có thể xảy ra nếu có mặt HNO_2.

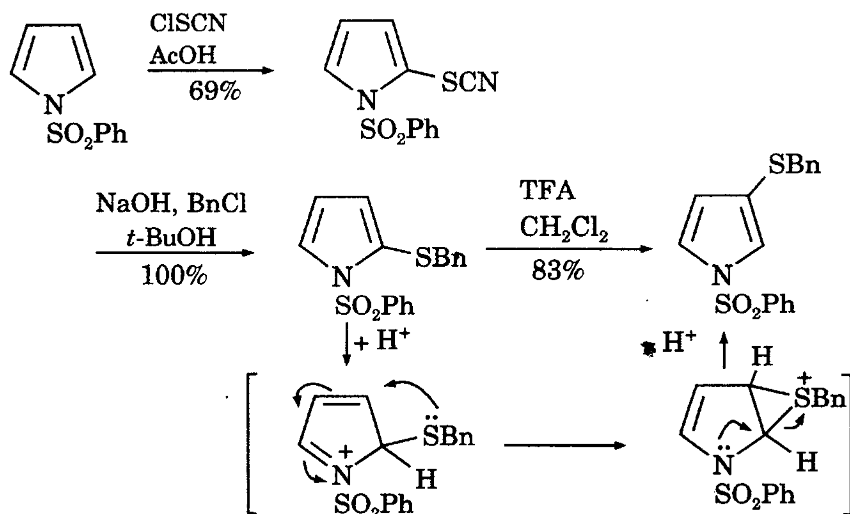


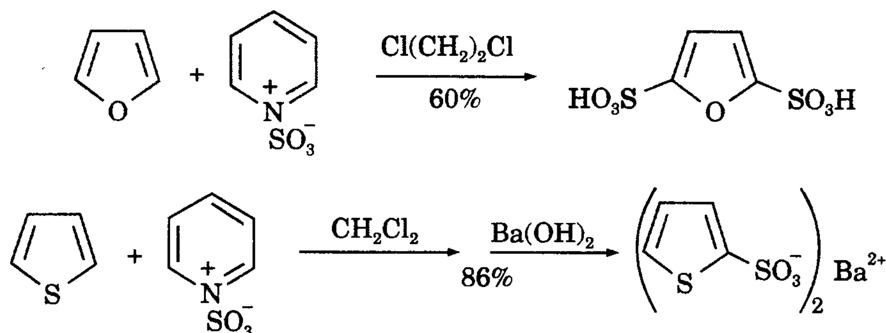
2. Phản ứng sulfo hóa

Phản ứng sulfo hóa pyrrole được thực hiện với tác nhân phức pyridine-sulfur trioxide ở nhiệt độ khoảng 100°C. Phản ứng cho sản phẩm chính có nhóm $-SO_3H$ ở vị trí C(2) trong vòng pyrrole tương tự như hướng của những phản ứng thế ái điện tử khác. Cần lưu ý với một số tác nhân ái điện tử chứa lưu huỳnh khác, phản ứng thế vào dị vòng pyrrole còn có thể kèm theo phản ứng chuyển vị. Ví dụ nhóm thế -SBn sau khi vào vòng pyrrole ở vị trí C(2), nếu xử lý với trifluoroacetic acid trong điều kiện có gia nhiệt sẽ có khả năng chuyển vị sang vị trí C(3) qua sản phẩm trung gian là cation vòng.



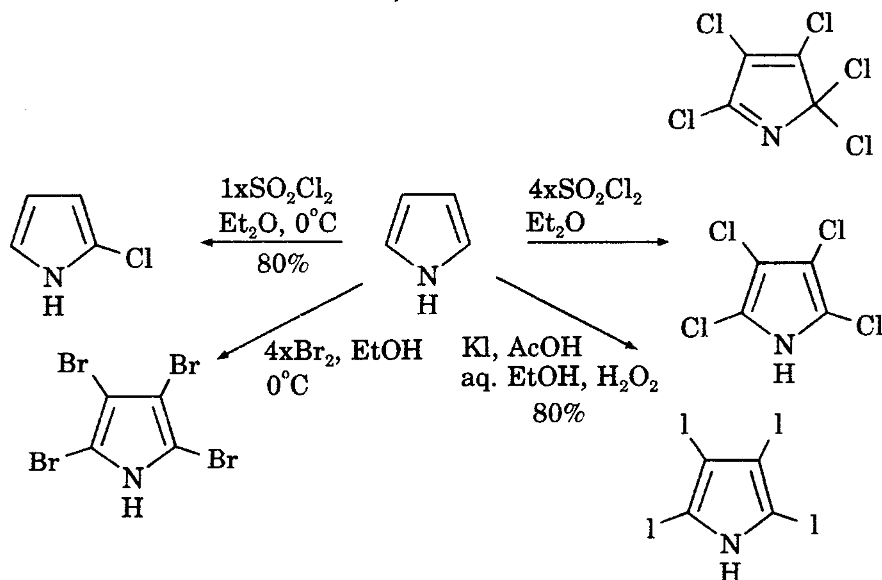
Tương tự như trường hợp pyrrole, furan dễ bị phân hủy bởi H_2SO_4 trong điều kiện thực hiện quá trình sulfo hóa như đối với benzene. Tuy nhiên, có thể thực hiện quá trình sulfo hóa furan bằng tác nhân phức pyridine-sulfur trioxide ở nhiệt độ thường trong thời gian ba ngày, thu được sản phẩm thế hai lần ở vị trí C(2) và C(5).





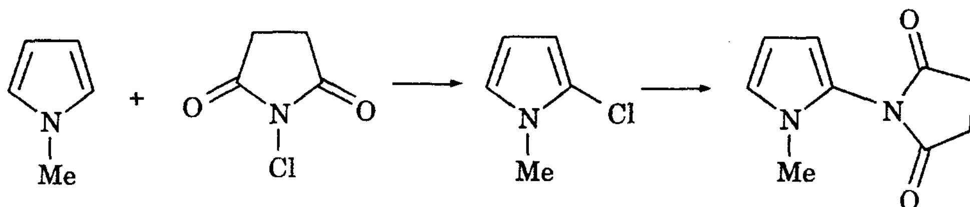
Riêng thiophene tương đối bền với H_2SO_4 hơn pyrrole và furan, nên có thể thực hiện phản ứng sulfo hóa thiophene ở nhiệt độ thường với tác nhân H_2SO_4. Tuy nhiên, sử dụng phức pyridine-sulfur trioxide cho phản ứng sulfo hóa thiophene vẫn có nhiều ưu điểm hơn. Phản ứng sulfo hóa của thiophene vẫn xảy ra ưu tiên ở vị trí C(2) tương tự như những phản ứng thế ái điện tử khác vào dị vòng thơm năm cạnh một dị tố. Lưu ý benzene khó tham gia phản ứng sulfo hóa với H_2SO_4 ở nhiệt độ thường, do đó người ta sử dụng tính chất này để tách thiophene ra khỏi benzene dưới dạng muối sulfonate sau khi xử lý hỗn hợp phản ứng với dung dịch $Ba(OH)_2$.

3. Phản ứng halogen hóa

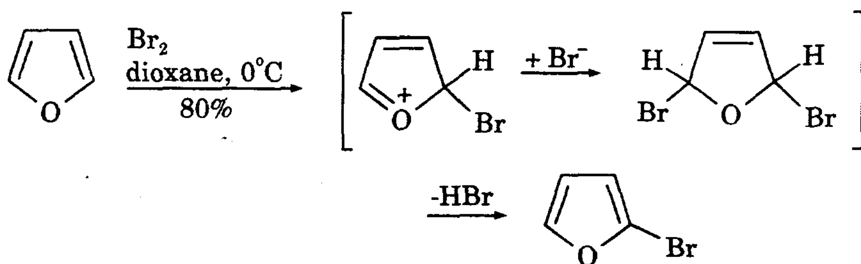


Pyrrole tham gia phản ứng halogen hóa rất dễ dàng, ví dụ phản ứng giữa pyrrole với một lượng vừa đủ sulfuryl chloride trong dı

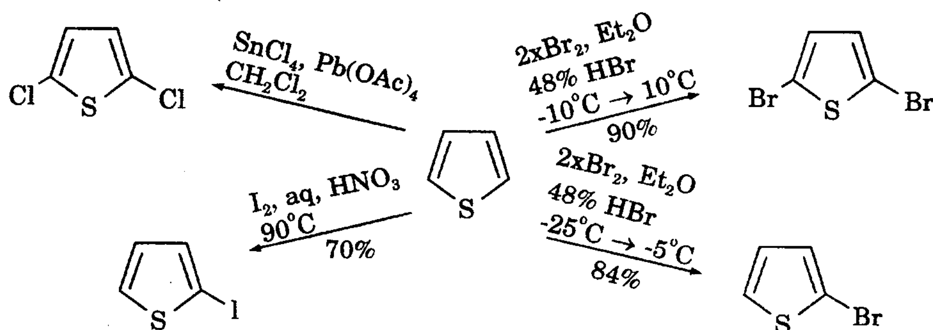
môi ether ở 0°C hình thành sản phẩm 2-chloropyrrole. Tuy nhiên, phản ứng halogen hóa nhiều lần vẫn xảy ra, hình thành các sản phẩm thế hai lần, thế ba lần, thế bốn lần và thậm chí hình thành đến sản phẩm chứa năm nguyên tử chlorine là pentachloropyrrolenine. Tương tự như vậy, phản ứng halogen với bromine cũng cho phản ứng thế bốn lần. Đối với trường hợp iodine, thường sử dụng tác nhân KI có mặt chất oxy hóa là H_2O_2 và cũng thu được sản phẩm thế bốn lần.



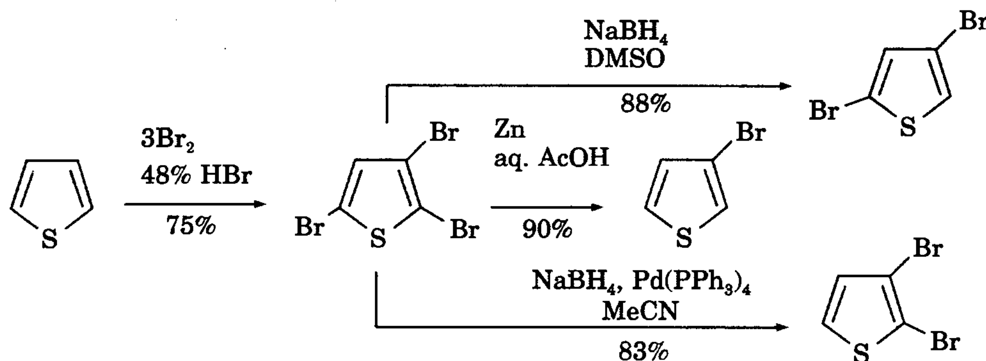
Đối với các hợp chất pyrrole chứa nhóm thế đẩy điện tử, nhân pyrrole được hoạt hóa mạnh và thường không thể khống chế phản ứng thế một lần. Khi sử dụng tác nhân halogen hóa êm dịu hơn là N-chlorosuccinimide thì phản ứng vẫn hình thành sản phẩm phụ không mong muốn. Ví dụ phản ứng giữa N-methylpyrrole với N-chlorosuccinimide hình thành sản phẩm chính chứa nhóm imidyl và khó tách được sản phẩm halogen hóa một lần.



Tương tự như trường hợp pyrrole, furan tham gia phản ứng halogen hóa dễ dàng với chlorine và bromine ở nhiệt độ thường và hình thành sản phẩm thế nhiều lần. Tuy nhiên, furan hầu như không tham gia phản ứng với iodine. Để có thể thu được sản phẩm thế một lần, cần thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp khoảng 0°C. Trong đó phản ứng đi qua giai đoạn trung gian hình thành sản phẩm cộng 1,4 vào vòng furan như trong ví dụ phản ứng với bromine.

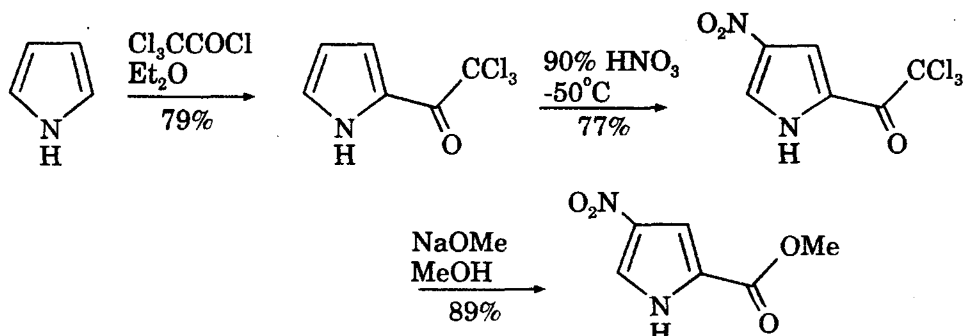


Thiophene cũng tham gia phản ứng halogen hóa dễ dàng ngay cả ở nhiệt độ thấp và ngay trong bóng tối. Phản ứng halogen hóa thiophene thường khó dừng lại ở giai đoạn thế một lần. Các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy phản ứng giữa thiophene và bromine ở 25°C có tốc độ phản ứng lớn hơn trường hợp benzene đến 108 lần. Bằng cách thay đổi các điều kiện phản ứng khác nhau, có thể tổng hợp được các dẫn xuất như 2,5-dichlorothiophene, 2,5-dibromothiophene, 2-bromothiophene và 2-iodothiophene.

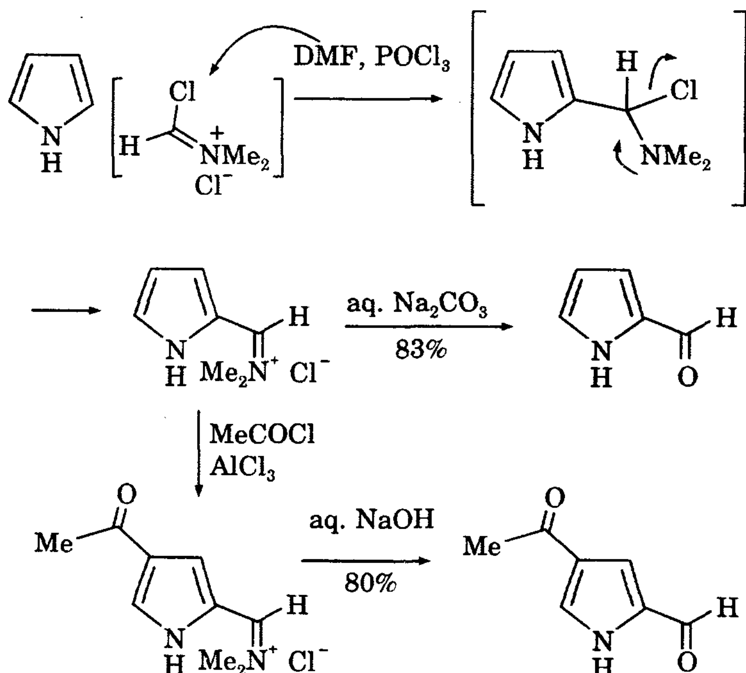


Khi thực hiện phản ứng giữa thiophene và bromine trong acid HBr 48%, phản ứng thế ba lần ở các vị trí C(2), C(3) và C(5) xảy ra, hình thành sản phẩm thế tương ứng. Nếu các sản phẩm thế nhiều lần tham gia phản ứng với chất khử thích hợp, có thể tách loại được một hay hai nguyên tử bromine. Ví dụ xử lý sản phẩm thế với chất khử là kẽm trong acetic acid, có thể thu được sản phẩm thế 3-bromothiophene. Nếu sử dụng chất khử là $NaBH_4$, một nguyên tử bromine tách ra và phản ứng hình thành sản phẩm 1,4-dibromothiophene. Khi có mặt đồng thời chất khử $NaBH_4$ và xúc tác phức palladium, sẽ thu được một đồng phân khác là 2,3-dibromothiophene.

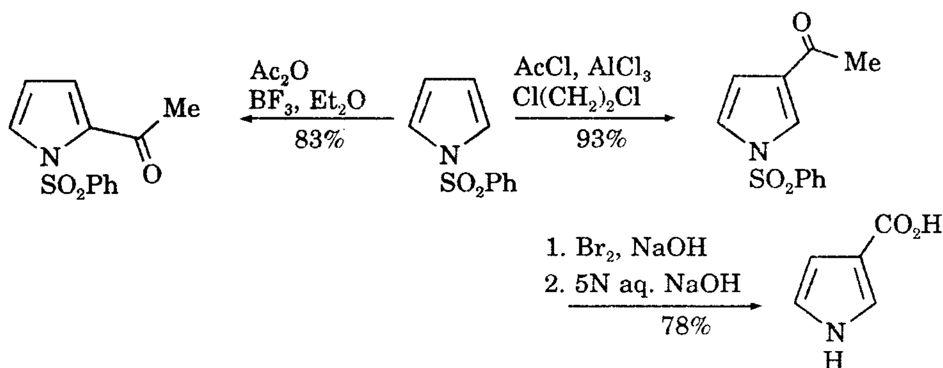
4. Phản ứng acyl hóa



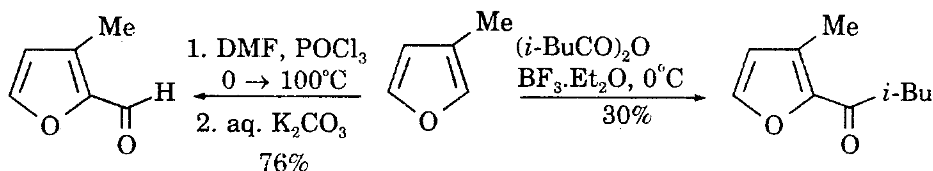
Pyrrole có thể tham gia phản ứng acyl hóa với acetic anhydride ở nhiệt độ khoảng 150 - 200 °C để hình thành sản phẩm thế 2-acetylpyrrole cùng với sản phẩm phụ là 3-acetylpyrrole mà không cần có mặt xúc tác acid như trường hợp benzene. Những tác nhân acyl hóa mạnh hơn như trifluoroacetic anhydride hay trichloroacetyl chloride có thể tham gia phản ứng với pyrrole ngay cả ở nhiệt độ thường để hình thành sản phẩm thế ở vị trí C(2). Xử lý hợp chất này hay dẫn xuất của nó với một base như CH_3ONa trong methanol sẽ hình thành các hợp chất họ pyrrole-2-ester tương ứng.



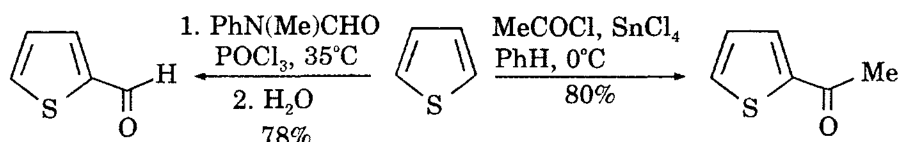
Phản ứng acyl hóa pyrrole theo con đường formyl hóa với tác nhân phản ứng là hỗn hợp dimethylformamide và phosphoryl chloride đã được nghiên cứu nhiều. Hỗn hợp này hình thành tác nhân acyl hóa mong muốn, sẽ phản ứng vào vị trí C(2) trong vòng pyrrole để được sản phẩm thế tương ứng. Sản phẩm này sau khi thủy phân trong môi trường base sẽ hình thành pyrrole chứa nhóm –CHO ở vị trí C(2). Ngoài ra, sản phẩm vẫn có thể tiếp tục tham gia phản ứng acyl hóa khi có mặt xúc tác Lewis acid, và nhóm acyl thứ hai sẽ tấn công vào vị trí C(4), hình thành sản phẩm tương ứng. Thủy phân sản phẩm trung gian này sẽ thu được sản phẩm pyrrole chứa hai nhóm acyl ở vị trí C(2) và C(4).



Với dẫn xuất pyrrole chứa nhóm thế hút điện tử như trường hợp 1-phenylsulfonyl pyrrole, phản ứng acyl hóa xảy ra khó khăn hơn và cần phải sử dụng thêm xúc tác Lewis acid. Tuy nhiên, trong trường hợp này, hướng của phản ứng lại phụ thuộc vào cả bản chất tác nhân acyl hóa và bản chất của xúc tác sử dụng trong quá trình. Trong đó, xúc tác Lewis acid yếu thường sẽ định hướng nhóm thế vào vị trí C(2). Phản ứng acyl hóa 1-phenylsulfonyl pyrrole bằng acetyl chloride có mặt xúc tác $AlCl_3$ cho sản phẩm thế chủ yếu vào vị trí C(3). Thực hiện phản ứng thủy phân nhóm phenylsulfonyl trong môi trường base sẽ hình thành hợp chất pyrrole chứa nhóm thế ở vị trí C(3) tương ứng.



Phản ứng acyl hóa furan sử dụng các tác nhân như acetic anhydride hay acid chloride thường cần sự có mặt của một xúc tác Lewis acid, ví dụ như xúc tác BF_3 hay $AlCl_3$. Các kết quả nghiên cứu động học cho thấy phản ứng acetyl hóa vào vị trí C(2) trong vòng furan sử dụng xúc tác $AlCl_3$ có tốc độ lớn hơn 7×10^4 lần so với phản ứng thế vào vị trí C(3). Các dẫn xuất 3-alkylfuran chủ yếu cho phản ứng vào vị trí C(2), trong khi các dẫn xuất 2,5-dialkylfuran chủ yếu cho sản phẩm thế vào vị trí C(3).

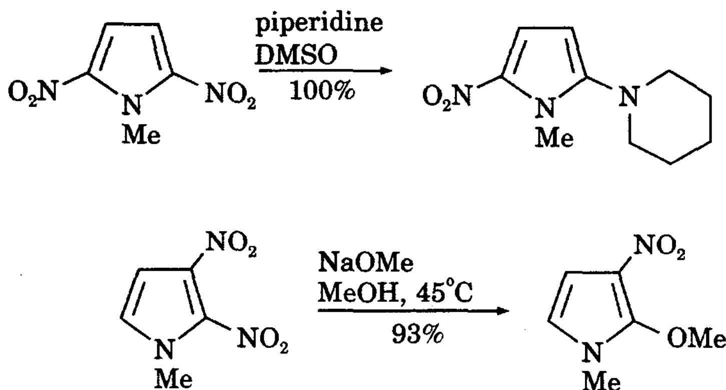


Tương tự như vậy, thiophene cũng tham gia phản ứng acyl hóa dễ hơn so với benzene. Do thiophene tương đối bền hơn pyrrole và furan trong môi trường acid, có thể sử dụng các acid cho proton trong phản ứng acyl hóa thiophene. Ví dụ, tác nhân acyl hóa là các anhydride có mặt H_3PO_4 thường được sử dụng nhiều. Bên cạnh đó, cũng có thể đưa nhóm –CHO vào vị trí C(2) trong vòng thiophene bằng cách sử dụng tác nhân acyl hóa là hỗn hợp dimethylformamide và phosphoryl chloride như đối với trường hợp pyrrole và furan. Ngoài ra, các nghiên cứu trước đây cho thấy xúc tác $AlCl_3$ thường gây ra phản ứng nhựa hóa thiophene, và do đó thường được thay bằng xúc tác $SnCl_4$ khi thực hiện phản ứng ở 0 °C.

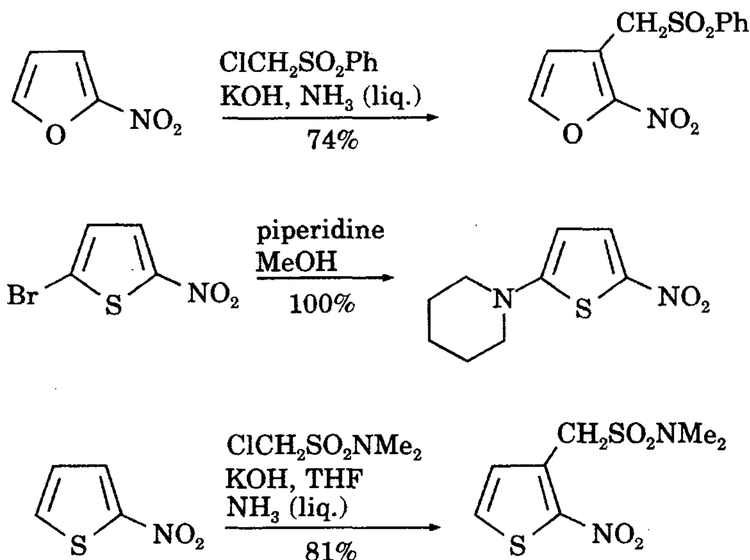
14.4.3 Một số phản ứng khác

1. Phản ứng thế ái nhân

Tương tự như trường hợp benzene, phân tử những hợp chất pyrrole, furan và thiophene có mật độ điện tử cao, do đó khó tham gia các phản ứng với tác nhân ái nhân trong những phản ứng thế và phản ứng cộng hợp. Trong trường hợp dị vòng thơm có chứa nhóm thế hút điện tử mạnh, phản ứng thế ái nhân có thể xảy ra. Ví dụ dẫn xuất pyrrole chứa hai nhóm nitro hay nhóm carbonyl trong phân tử có thể tham gia phản ứng với tác nhân ái nhân là piperidine ở nhiệt độ thường, trong đó một nhóm nitro sẽ được thay thế bằng nhóm piperidinyl. Một trong hai nhóm nitro cũng có thể bị thay thế trong phản ứng với tác nhân ái nhân là CH_3ONa để hình thành dẫn xuất pyrrole chứa các nhóm thế tương ứng.

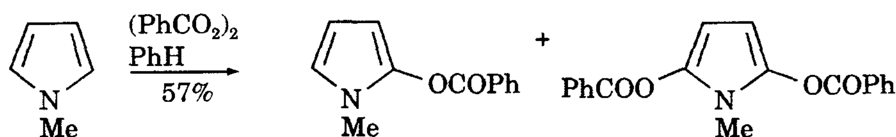


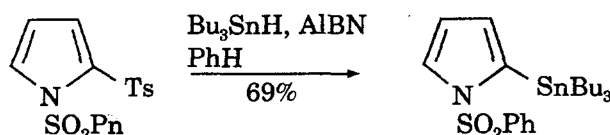
Tương tự như trường hợp pyrrole, các hợp chất furan chứa nhóm thế hút điện tử mạnh trong phân tử sẽ có khả năng tham gia phản ứng thế với tác nhân ái nhân để hình thành sản phẩm thế tương ứng. Nhóm bị thay thế có thể là hydrogen hay các nhóm halogen trong phân tử. Phân tử pyrrole, furan và thiophene chỉ chứa một nhóm thế nitro ở vị trí C(2) sẽ cho phản ứng thế ái nhân ở vị trí C(3). Phân tử pyrrole, furan và thiophene có thêm nhóm thế thứ hai ngoài nhóm nitro thì nhóm thế thứ hai này có khả năng bị thay thế trong phản ứng thế ái nhân. Ngoài ra, các kết quả nghiên cứu trước đây còn cho thấy phản ứng thế ái nhân của dẫn xuất thiophene có tốc độ phản ứng lớn hơn 100 lần so với dẫn xuất tương ứng của benzene.



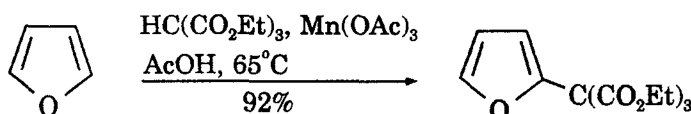
2. Phản ứng thế gốc tự do

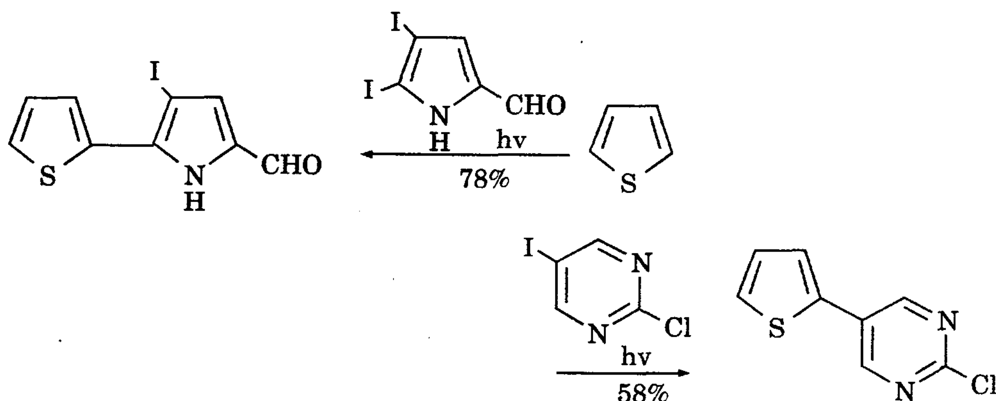
Trong điều kiện có mặt gốc tự do, pyrrole dễ dàng tham gia phản ứng nhựa hóa hình thành các sản phẩm phụ không mong muốn. Các nghiên cứu trước đây cho thấy phản ứng nhựa hóa xảy ra qua giai đoạn tách hydrogen trong nhóm N-H dưới tác dụng của gốc tự do, hình thành các gốc tự do trung gian. Đối với những hợp chất pyrrole chứa nhóm thế trên nguyên tử nitrogen, phản ứng nhựa hóa dưới tác dụng của gốc tự do bị hạn chế. Do đó có thể điều chế được nhiều dẫn xuất có ý nghĩa từ pyrrole bằng cách sử dụng các phản ứng thế theo cơ chế gốc tự do. Ví dụ *N*-methylpyrrole có thể tham gia phản ứng thế với gốc tự do benzoyloxy ở nhiệt độ thường, hình thành hỗn hợp sản phẩm thế một lần ở vị trí C(2) và sản phẩm thế hai lần tại C(2) và C(5). Trong trường hợp vòng pyrrole đã có nhóm thế tại vị trí C(2), nhóm thế này cũng có khả năng bị thay thế theo cơ chế gốc tự do để hình thành sản phẩm thế tương ứng.





Đối với furan và dẫn xuất, phản ứng thế theo cơ chế gốc tự do thường ít được ứng dụng trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ hơn, và do đó ít được nghiên cứu hơn. Tuy nhiên vẫn có thể thực hiện phản ứng thế gốc tự do vào vị trí C(2) trong vòng furan bằng những tác nhân phản ứng thích hợp. Trong một số trường hợp, các nghiên cứu trước đây cho thấy tác nhân sinh gốc tự do, ví dụ như benzoyl peroxide, sẽ tham gia phản ứng cộng kiểu 1,4 vào vòng furan.

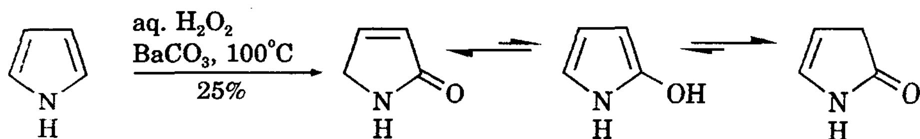




Phản ứng thế gốc tự do vào dị vòng thiophene cũng ít được nghiên cứu hơn những phản ứng khác. Ngày nay, với sự phát triển của lĩnh vực xúc tác phức kim loại chuyển tiếp, nhiều phản ứng ghép đôi đã được phát triển để đưa nhóm thế vào dị vòng thiophene, furan hay pyrrole một cách chon lọc và hiệu quả hơn phương pháp sử dụng phản ứng gốc tự do. Mặc dù vậy, vẫn có thể điều chế được một số dẫn xuất của thiophene bằng phản ứng thế gốc tự do trong những điều kiện thích hợp.

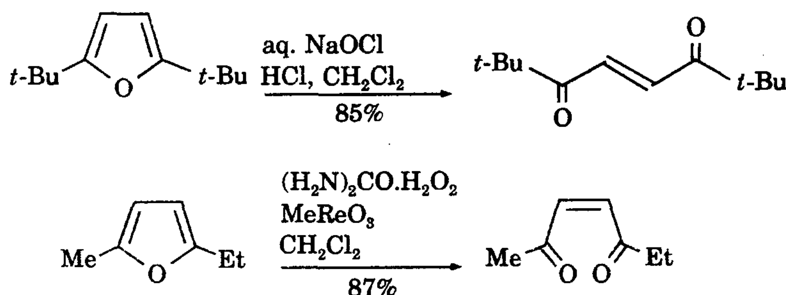
3. Phản ứng oxy hóa - khử

Các hợp chất pyrrole và furan dễ dàng bị oxy hóa bằng nhiều tác nhân khác nhau. Những tác nhân oxy hóa mạnh thường có khả năng phá vỡ cấu trúc của vòng pyrrole và furan. Các nghiên cứu trước đây cho thấy trong một số trường hợp tính thơm của pyrrole bị mất, tuy nhiên vẫn giữ được cấu trúc vòng. Ví dụ phản ứng oxy hóa pyrrole bằng tác nhân H_2O_2 và có mặt base là $BaCO_3$, sản phẩm thu được là hỗn hợp 3-pyrroline-2-one và 4-pyrrolin-2-one. Trong đó, sản phẩm chính là 3-pyrroline-2-one, và có sự tautomer hóa giữa hai sản phẩm này thông qua giai đoạn hình thành 2-hydroxypyrrole.

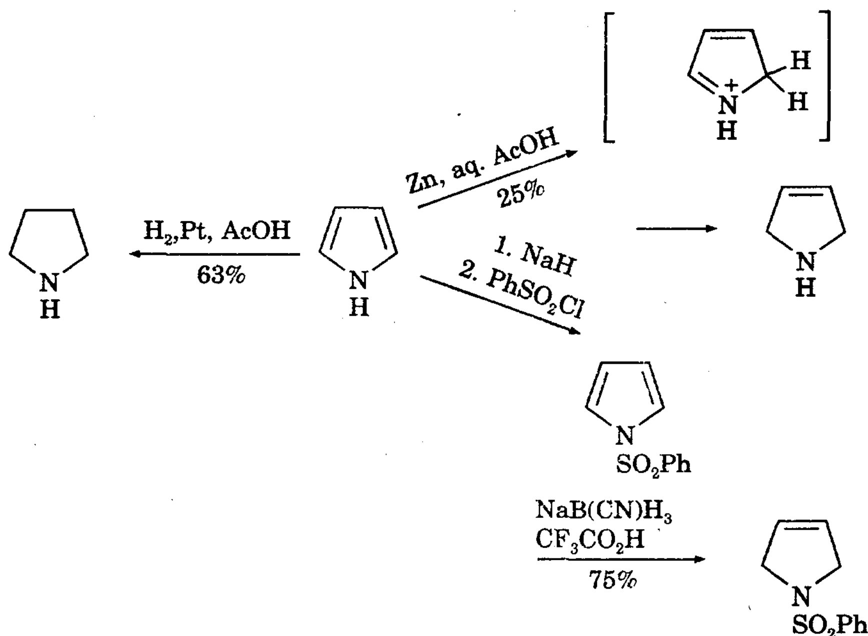


Furan và dẫn xuất thường không bền với các tác nhân oxy hóa, đặc biệt các dẫn xuất furan chứa nhóm thế đẩy điện tử có độ bền với tác nhân oxy hóa thấp hơn trường hợp furan chứa nhóm thế hút điện

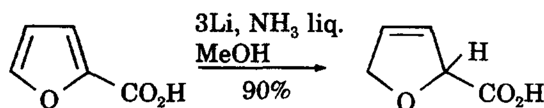
tử. Quá trình oxy hóa furan thường kéo theo phản ứng mở vòng hình thành sản phẩm họ 1,4-dione không no. Tùy thuộc vào tác nhân oxy hóa sử dụng mà có thể thu được sản phẩm có cấu hình (*E*) hay (*Z*).



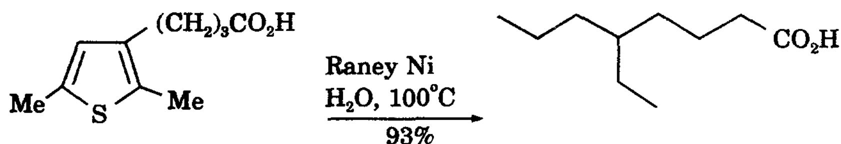
Thông thường pyrrole và dẫn xuất không tham gia phản ứng với những tác nhân có tính khử như các hợp chất diboran, kim loại kiềm trong ethanol, kim loại kiềm trong ammonia lỏng ... Tuy nhiên, pyrrole có thể bị khử trong môi trường acid, trong đó tham gia phản ứng thật sự là pyrrole đã được proton hóa. Nhóm thế hút điện tử trong phân tử cũng có khả năng làm tăng tốc độ phản ứng trong một số trường hợp. Sản phẩm của phản ứng là 2,4-dihydropyrrole và dẫn xuất tương ứng, kèm theo sự hình thành sản phẩm phụ là pyrrolidine do quá trình hydrogen hóa hoàn toàn.



Đối với các hợp chất furan, phản ứng khử bằng hydrogen thường kèm theo quá trình phản ứng phụ mở vòng tại liên kết C-O. Tuy nhiên, phản ứng khử một số hợp chất furan bằng hydrogen vẫn được tiến hành với sự có mặt của xúc tác Raney nickel. Phần lớn các hợp chất furan không tham gia phản ứng khử với tác nhân khử kim loại kiềm trong ammonia lỏng. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy furoic acid có thể bị khử bằng Li hay Na trong ammonia lỏng, hình thành các hợp chất dihydrofuran tương ứng.



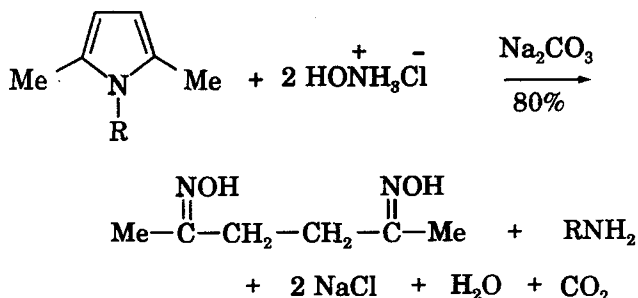
Thiophene và dẫn xuất thường có tính chất đầu độc xúc tác, đặc biệt là các xúc tác kim loại chuyển tiếp sử dụng trong quá trình hydrogen hóa. Ngoài ra, phản ứng khử tách loại lưu huỳnh cũng có khả năng xảy ra ngay trong quá hydrogen hóa. Do đó phản ứng khử thiophene thường phức tạp hơn so với trường hợp pyrrole và thiophene. Người ta lợi dụng tính chất này để tổng hợp một số hợp chất hữu cơ không chứa lưu huỳnh từ nguồn nguyên liệu thiophene. Phản ứng tách loại lưu huỳnh từ dẫn xuất thiophene bằng quá trình hydrogen hóa trên xúc tác Raney nikel xảy ra tương đối dễ dàng. Phản ứng tách loại lưu huỳnh tạp chất dạng thiophene theo quy trình hydrogen hóa với xúc tác Raney nickel hiện đã được ứng dụng nhiều trong công nghiệp.



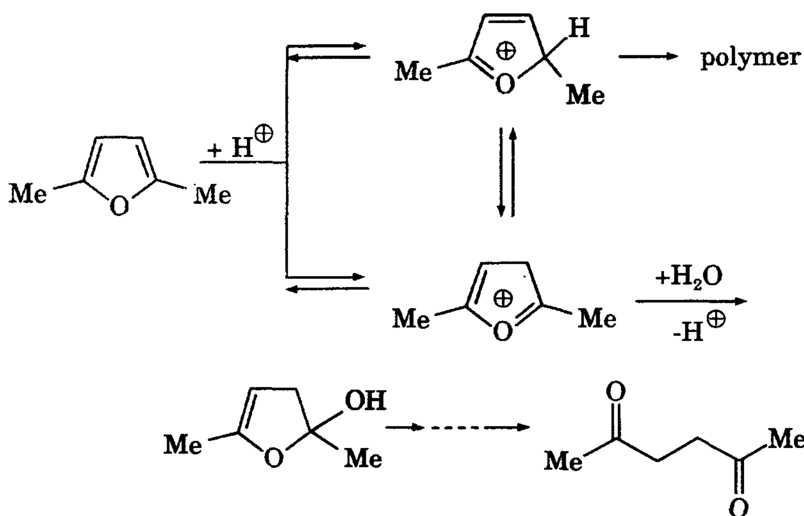
4. *Phản ứng cộng mở vòng*

Khả năng tham gia phản ứng cộng mở vòng của các hợp chất pyrrole, furan và thiophene rất khác nhau. Đối với pyrrole, phản ứng cộng mở vòng có thể xảy ra khi có mặt xúc tác acid hay base. Tuy nhiên trong điều kiện này, thường đưa đến phản ứng nhựa hóa không mong muốn. Các nghiên cứu trước đây cho thấy có thể thực hiện phản ứng cộng mở vòng vào pyrrole bằng phản ứng ứng với hydroxylamine

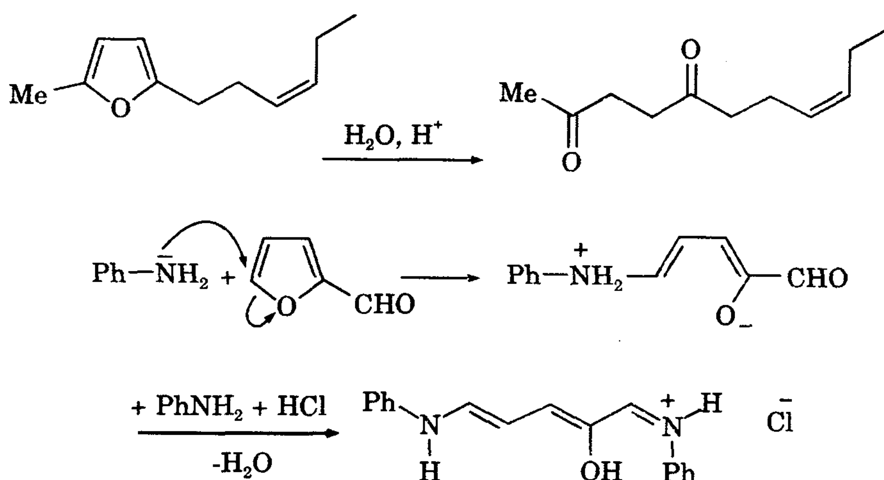
hydrochloride có mặt base là Na_2CO_3. Phản ứng mở vòng xảy ra hình thành hợp chất họ dioxime của 1,4-dicarbonyl.



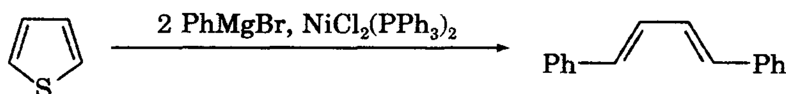
Furan tham gia phản ứng cộng mở vòng dễ hơn trường hợp pyrrole. Trong môi trường acid, thường xảy ra quá trình nhựa hóa hoặc chuyển hóa thành những hợp chất họ 1,4-dicarbonyl, tùy thuộc vào từng điều kiện phản ứng cụ thể. Ví dụ khi có mặt các acid đậm đặc như H_2SO_4 hay $HClO_4$, chủ yếu thu được các sản phẩm nhựa hóa không mong muốn. Nếu sử dụng các acid loãng trong hỗn hợp dung môi DMSO và nước, chủ yếu thu được sản phẩm 1,4-dicarbonyl.



Các nghiên cứu trước đây còn cho thấy aniline cũng có khả năng tham gia phản ứng cộng hợp mở vòng hợp chất 2-furaldehyde, hình thành hợp chất 5-anilino-1-(phenylimino)penta-2,4-dien-2-ol. Dựa vào tính chất này, các dẫn xuất của furan đã được sử dụng làm sản phẩm trung gian cho các quá trình tổng hợp những hợp chất mạch hở thích hợp.

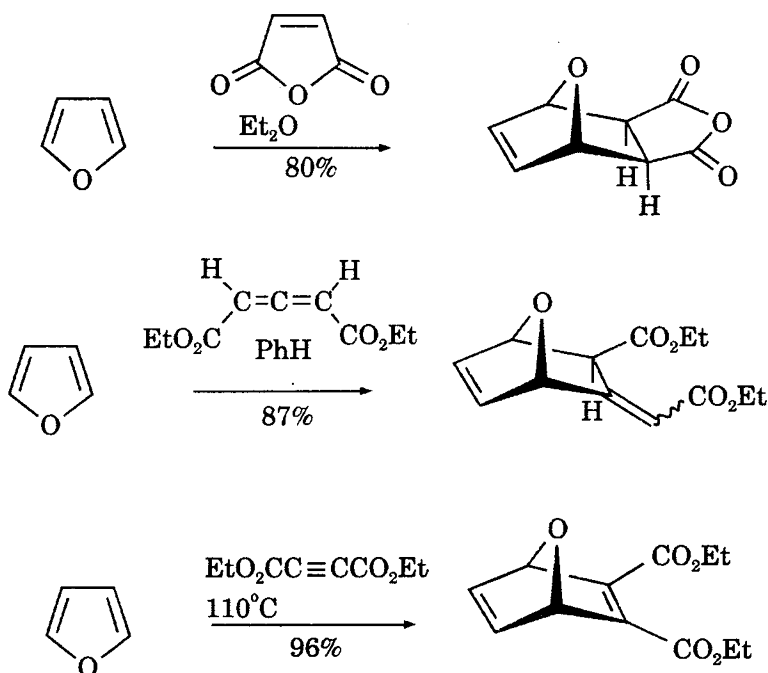


Thiophene và dẫn xuất thường bền hơn và khó tham gia phản ứng cộng mở vòng hơn so với trường hợp pyrrole và furan nói trên. Ví dụ thiophene hầu như không tham gia phản ứng mở vòng với các dung dịch acid loãng ở nhiệt độ thấp. Như đã trình bày ở trên, phản ứng mở vòng thiophene kèm theo tách loại lưu huỳnh có thể xảy ra khi được xử lý với hydrogen có mặt xúc tác Raney nickel, và phản ứng này đã được ứng dụng ở nhiều quá trình loại lưu huỳnh trong công nghiệp. Ngoài ra, thiophene cũng có thể tham gia phản ứng mở vòng và tách loại lưu huỳnh với hợp chất Grignard có mặt xúc tác phức nickel.



5. Phản ứng cộng đóng vòng

Trong các hợp chất pyrrole, furan và thiophene, chỉ có furan và dẫn xuất là có thể tham gia phản ứng cộng hợp đóng vòng kiểu Diels-Alder. Các hợp chất pyrrole và thiophene hầu như không tham gia phản ứng cộng hợp đóng vòng kiểu Diels-Alder như furan. Thực tế, phản ứng cộng hợp đóng vòng của furan với những hợp chất ái diene (dinenophile) như maleic anhydride là một trong những phản ứng loại Diels-Alder được thực hiện sớm nhất. Furan cũng có thể tham gia phản ứng cộng hợp đóng vòng với các hợp chất họ allene cũng như với nhiều tác nhân ái diene khác trong điều kiện thích hợp để hình thành sản phẩm tương ứng.

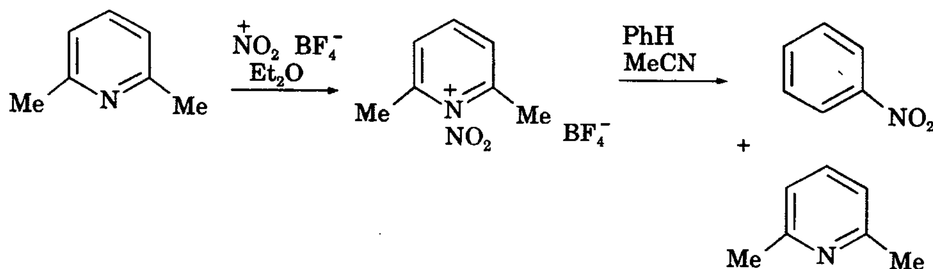


14.5 TÍNH CHẤT HÓA HỌC CỦA PYRIDINE

14.5.1 Phản ứng vào nguyên tử nitrogen

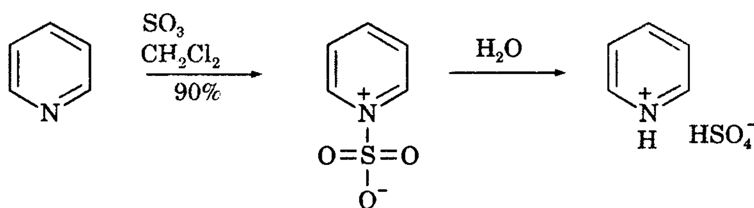
1. Phản ứng nitro hóa

Do nguyên tử nitrogen trong phân tử pyridine có tính base nên tác nhân nitro hóa thường sử dụng như hỗn hợp các acid HNO_3 và H_2SO_4 đậm đặc chủ yếu chỉ tham gia phản ứng proton hóa vào nguyên tử nitrogen. Để có thể thực hiện phản ứng nitro hóa vào nitrogen trong pyridine, tác nhân nitro hóa được sử dụng là các muối nitronium, thường gặp nhất là muối nitronium tetrafluoroborate. Ví dụ 2,6-dimethylpyridine tham gia phản ứng nitro hóa vào nguyên tử nitrogen dễ dàng bằng tác nhân nitronium tetrafluoroborate trong dung môi diethyl ether. Phản ứng xảy ra ngay cả ở nhiệt độ thường, hình thành sản phẩm 1-nitro-2,6-dimethylpyridinium tetrafluoroborate. Sản phẩm loại này cũng được sử dụng làm tác nhân nitro hóa cho nhiều hợp chất thơm khác nhau. Tác nhân nitro hóa này cho độ chọn lọc cao hơn các tác nhân nitro hóa trên cơ sở HNO_3 thông thường.



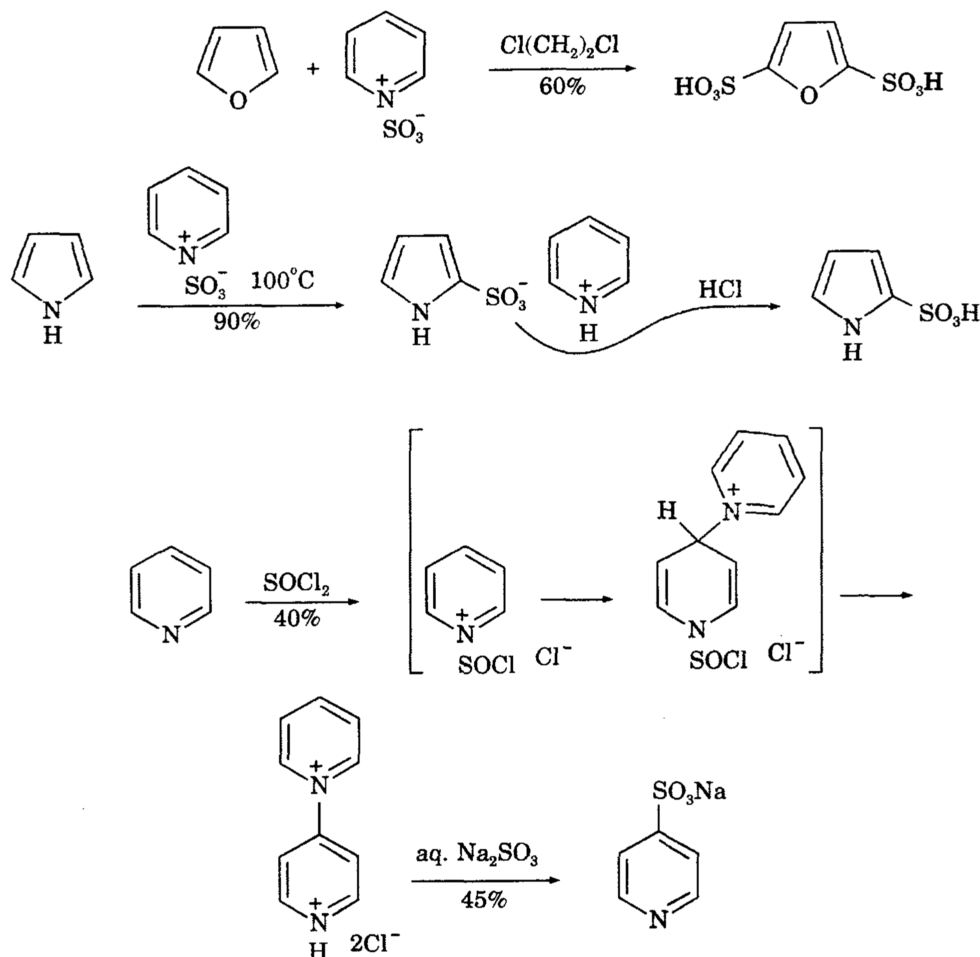
2. *Phản ứng sulfo hóa*

Pyridine có thể tham gia phản ứng dễ dàng với sulfur trioxide ngay cả ở nhiệt độ thường để hình thành sản phẩm pyridinium-1-sulfonate hay còn được gọi là phức pyridine sulfur trioxide. Sản phẩm này khi bị thủy phân trong nước ở nhiệt độ cao sẽ hình thành pyridine và sulfuric acid ở dạng muối pyridinium hydrogen sulfate. Hợp chất pyridinium-1-sulfonate thường được sử dụng làm tác nhân sulfo hóa êm dịu trong trường hợp tác nhân sulfo hóa thông thường như sulfuric acid hay oleum có thể gây ra những sản phẩm phụ không mong muốn. Ví dụ hợp chất này được sử dụng trong quá trình sulfo hóa furan và pyrrole để hạn chế phản ứng mở vòng phân hủy cấu trúc dị vòng thơm hay phản ứng nhựa hóa không mong muốn. Riêng thiophene tương đối bền với H_2SO_4 hơn pyrrole và furan, nên có thể thực hiện phản ứng sulfo hóa thiophene ở nhiệt độ thường với tác nhân H_2SO_4. Tuy nhiên, sử dụng phức pyridine-sulfur trioxide cho phản ứng sulfo hóa thiophene vẫn có nhiều ưu điểm hơn nên vẫn thường được sử dụng.



Pyridine khi tham gia phản ứng với tác nhân thionyl chloride, đầu tiên nguyên tử lưu huỳnh thiếu điện tử trong thionyl chloride sẽ tấn công vào nguyên tử nitrogen còn chứa đôi điện tử tự do trong pyridine. Phản ứng hình thành sản phẩm trung gian tương ứng, trong đó nguyên tử carbon C(4) cũng sẽ mang một phần điện tích dương. Nguyên tử nitrogen giàu điện tử của phân tử pyridine thứ hai sẽ tấn công vào vị trí C(4) này để hình thành sản phẩm trung gian

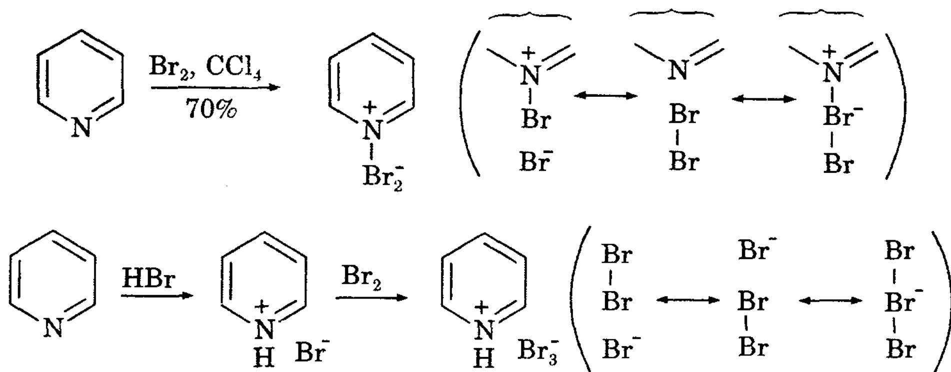
chứa hai vòng pyridine. Sản phẩm trung gian này sau đó chuyển hóa thành dạng muối dichloride tương ứng chứa hai vòng pyridine. Xử lý muối này với Na_2SO_3 ở nhiệt độ cao, sẽ thu được sản phẩm pyridine-4-sulfonic acid ở dạng muối sulfonate tương ứng.



3. Phản ứng halogen hóa

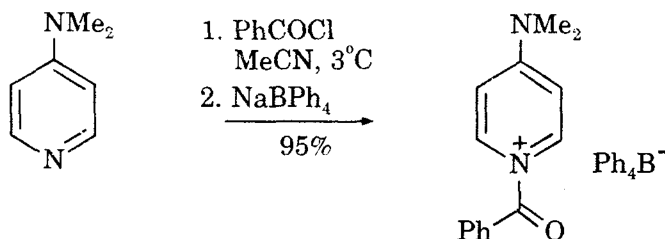
Pyridine tham gia phản ứng dễ dàng với halogen, ví dụ phản ứng với bromine trong dung môi CCl_4, để hình thành sản phẩm tương ứng. Đây là những hợp chất không bền, tuy nhiên liên kết giữa nguyên tử nitrogen và nguyên tử halogen là liên kết cộng hóa trị thật sự. Về mặt cấu trúc, người ta thường biểu diễn liên kết giữa nitrogen và halogen dưới dạng ba công thức cộng hưởng. Tuy nhiên, cần lưu ý dạng sản phẩm này khác với trường hợp pyridinium tribromide,

thường thu được bằng cách thực hiện phản ứng giữa pyridinium hydrogen bromide với bromine. Trong dạng sản phẩm này, không có liên kết cộng hóa trị hình thành giữa nguyên tử nitrogen và nguyên tử halogen mà chỉ tồn tại dạng tribromide anion.

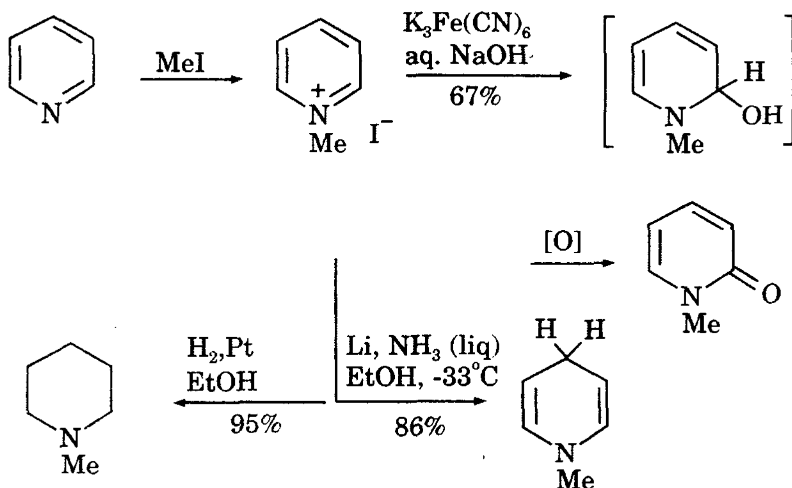


4. Phản ứng acyl hóa

Pyridine tham gia phản ứng acyl hóa dễ dàng vào nguyên tử nitrogen với các hợp chất họ carboxylic acid và dẫn xuất, arylsulfonic acid halide để hình thành sản phẩm dạng muối 1-acyl (hay 1-arylsulfonylpyridinium. Sản phẩm này thường tồn tại ở dạng dung dịch, tuy nhiên trong một số trường hợp có thể phân lập và tinh chế thành dạng tinh thể. Dung dịch sản phẩm *N*-acyl hóa trong pyridine dư thường được sử dụng làm tác nhân cho các phản ứng điều chế những hợp chất họ ester và sulfonate từ alcohol, hoặc điều chế các hợp chất họ amide và sulfonamide từ amine. Hợp chất 4-dimethylaminopyridine (DMAP) thường được chuyển hóa về dạng 1-acyl hóa và sử dụng làm tác nhân acyl hóa cho nhiều phản ứng khác nhau, đặc biệt là trong trường hợp các chất tham gia phản ứng không bền trong môi trường acid.



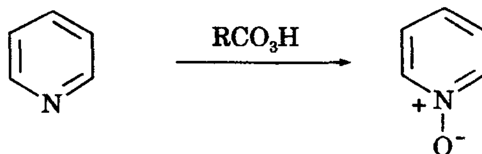
5. Phản ứng alkyl hóa



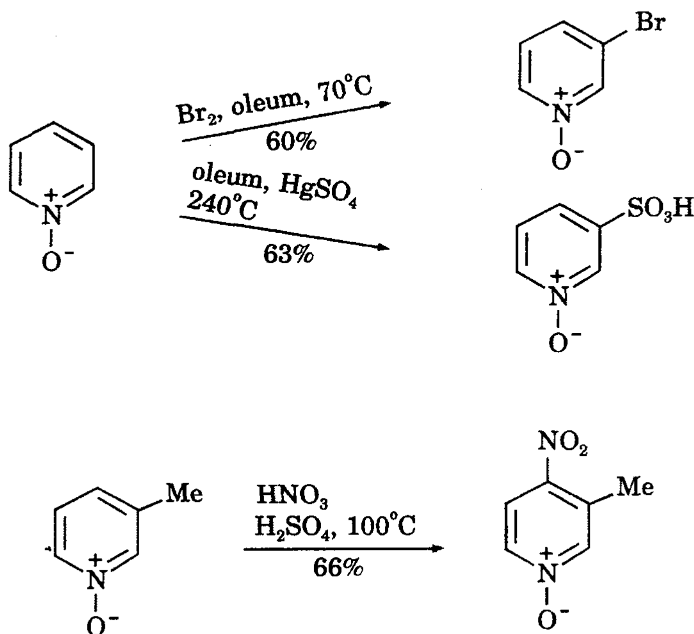
Các dẫn xuất alkyl halide hoặc alkyl sulfate tham gia phản ứng dễ dàng với pyridine vào nguyên tử nitrogen để hình thành các muối pyridinium tương ứng. Trong các phản ứng này, nguyên tử nitrogen mang đôi điện tử chưa liên kết sẽ tấn công vào nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với halogen mang một phần điện tích dương trong phân tử alkyl halide. Tốc độ phản ứng alkyl hóa phụ thuộc nhiều vào cấu tạo của các chất tham gia phản ứng. Trong trường hợp pyridine chứa nhiều nhóm thế, ví dụ như trường hợp 2,4,6-trimethylpyridine, hiệu ứng không gian sẽ làm cản trở phản ứng alkyl hóa vào nguyên tử nitrogen của pyridine. Thực tế phản ứng giữa dẫn xuất này với các alkyl halide dễ xảy ra quá trình tách loại tạo sản phẩm alkene từ alkyl halide.

Sản phẩm muối 1-alkylpyridinium được sử dụng làm nguyên liệu cho nhiều chuyển hóa khác nhau. Ví dụ oxy hóa với tác nhân ferrric cyanide trong môi trường base sẽ thu được sản phẩm pyrone. Với tác nhân khử là lithium trong ammonia lỏng, phản ứng khử sẽ hình thành sản phẩm họ 1,4-dihydropyridine chứa nhóm thế tương ứng. Thực hiện phản ứng hydrogen hóa muối pyridinium này có mặt xúc tác kim loại chuyển tiếp sẽ thu được sản phẩm *N*-methylpiperidine với hiệu suất 95% ngay ở nhiệt độ thường.

6. Phản ứng oxy hóa



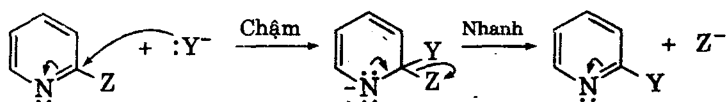
Tương tự như những hợp chất amine bậc ba khác, pyridine dễ dàng tham gia phản ứng oxy hóa vào nguyên tử nitrogen với tác nhân oxy hóa là percarboxylic acid để hình thành sản phẩm pyridine *N*-oxide tương ứng. Sản phẩm *N*-oxide của pyridine và dẫn xuất được sử dụng trong nhiều quá trình tổng hợp hữu cơ khác nhau. Sản phẩm *N*-oxide còn có khả năng tham gia nhiều phản ứng khác, chẳng hạn như phản ứng halogen hóa, phản ứng sulfo hóa, phản ứng nitro hóa và nhiều phản ứng khác.



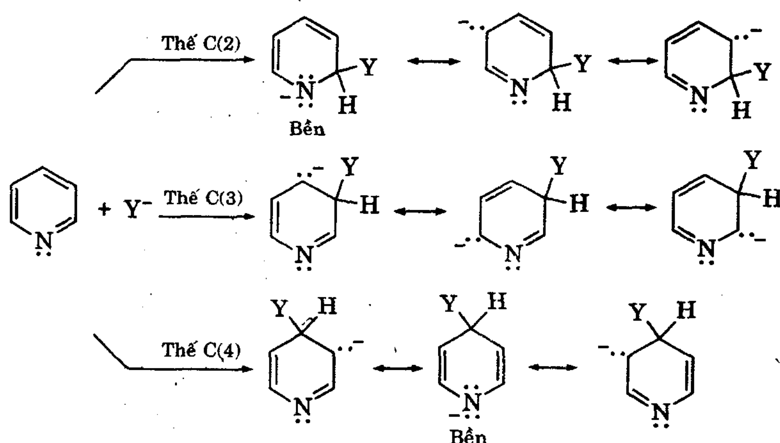
14.5.2 Phản ứng thế ái nhân

Như đã trình bày, phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm là phản ứng đặc trưng cho benzene và dẫn xuất cũng như các hợp chất dị vòng giàu điện tử như pyrrole, furan và thiophene. Trong khi đó, pyridine và

dẫn xuất tham gia phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm dễ dàng hơn. Trong đó có thể nguyên tử hydrogen trong pyridine ở dạng hydride (H-) bị thay thế bởi một tác nhân ái nhân, hoặc một nhóm thế nào đó trong phân tử pyridine bị thay thế bằng một nhóm thế khác có tính ái nhân. Thông thường, phản ứng thay thế nguyên tử hay nhóm nguyên tử không phải hydrogen trong phân tử pyridine xảy ra dễ dàng hơn trường hợp thay thế hydrogen bằng một tác nhân ái nhân nào đó.

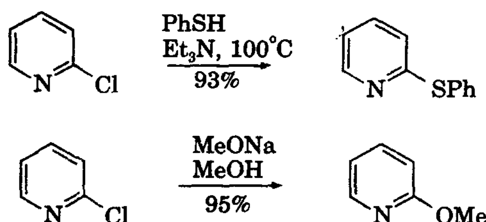


Thực nghiệm cho thấy các tác nhân có tính chất ái nhân sẽ định hướng tấn công vào vị trí C(2) và C(4) trong phân tử pyridine mà khó tấn công vào vị trí C(3). Có thể giải thích hiện tượng này dựa trên độ bền tương đối của các phức σ trung gian hình thành trong từng trường hợp. Từ các cấu trúc cộng hưởng của phức σ cho hướng thế vào các vị trí C(2), C(3) và C(4), cả hai trường hợp thế vào C(2) và C(4) đều có hai cấu trúc đặc biệt bền hơn những trường hợp còn lại do điện tích âm phân bố trên nguyên tử nitrogen có độ âm điện lớn. Do đó, phức σ hình thành do phản ứng thế vào vị trí C(2) và C(4) tương đối bền hơn, hình thành sản phẩm thế tương ứng dễ hơn trường hợp thế vào vị trí C(3).

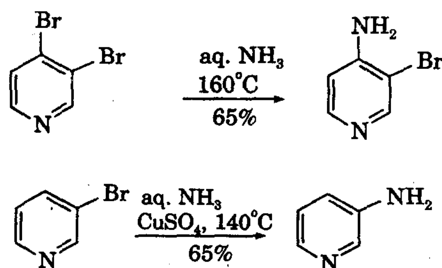


Thông thường các nhóm thế halogen ở vị trí C(2) và C(4) trong vòng pyridine rất dễ dàng bị thay thế bởi những nhóm thế có tính chất ái nhân

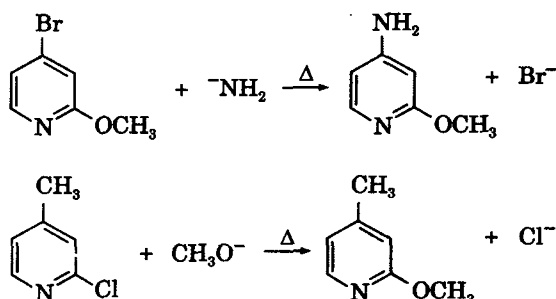
khác. Ngoài nhóm thế halogen, một số nhóm thế khác trong dị vòng pyridine cũng có khả năng bị thay thế bởi những tác nhân ái nhân khác, ví dụ như các nhóm thế nitro, alkoxysulfonyl, methoxy. Tuy nhiên, thường gặp nhất trong trường hợp này vẫn là các dẫn xuất 2- hoặc 4-halopyridine. Trong đó, dẫn xuất 4-halopyridine tham gia phản ứng với tác nhân ái nhân dễ dàng hơn trường hợp 2-halopyridine. Riêng đối với các dẫn xuất 3-halopyridine, phản ứng thế ái nhân xảy ra tương đối chậm và đòi hỏi điều kiện phản ứng khó khăn hơn. Tuy nhiên, khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân của 3-halopyridine vẫn cao hơn trường hợp halobenzene tương ứng. Ví dụ 2-chloropyridine tham gia phản ứng thế ái nhân với các tác nhân như thiophenol trong điều kiện có mặt base là triethylamine ở nhiệt độ 100°C, hình thành sản phẩm thế tương ứng với hiệu suất 93%. Tương tự như vậy, với tác nhân ái nhân là sodium methoxide trong dung môi methanol, phản ứng xảy ra dễ dàng và đạt hiệu suất 95%.



Trong trường hợp dẫn xuất 3,4-dibromopyridine phản ứng thế ái nhân với ammonia ở nhiệt độ 160 °C chủ yếu chỉ xảy ra tại vị trí C(4) để hình thành sản phẩm thế tương ứng với hiệu suất 65%. Trong điều kiện phản ứng này, nhóm thế -Br tại vị trí C(3) hầu như không tham gia phản ứng thế với ammonia. Đối với dẫn xuất 3-bromopyridine, phản ứng thế ái nhân với ammonia chỉ xảy ra khi có mặt xúc tác $CuSO_4$ để hình thành sản phẩm thế tương ứng với hiệu suất 88%; tương tự như trường hợp phản ứng của chlorobenzene.



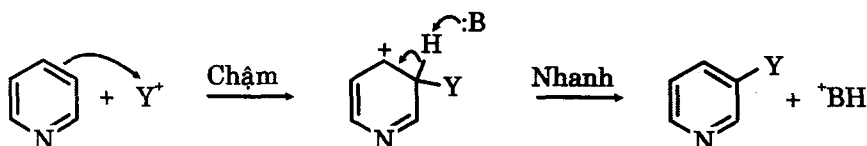
Trong trường hợp có cả hai nhóm thế khác nhau ở vị trí C(2) và C(4) có thể bị thay thế bởi tác nhân ái nhân, phản ứng thế ái nhân sẽ xảy ra theo hướng nhóm bị thế đi ra có tính base yếu hơn. Ví dụ trong trường hợp dẫn xuất pyridine chứa nhóm $-OCH_3$ ở vị trí C(2) và nhóm $-Br$ ở vị trí C(4), tác nhân ái nhân sẽ thay thế nhóm $-Br$ ở vị trí C(4) do tính base của Br- yếu hơn NH_2^-. Một ví dụ khác, đối với dẫn xuất pyridine chứa nhóm $-Cl$ ở vị trí C(2) và nhóm $-CH_3$ ở vị trí C(4), tác nhân ái nhân sẽ thay thế nhóm $-Cl$ ở vị trí C(2) do tính base của Cl^- yếu hơn CH_3^-.



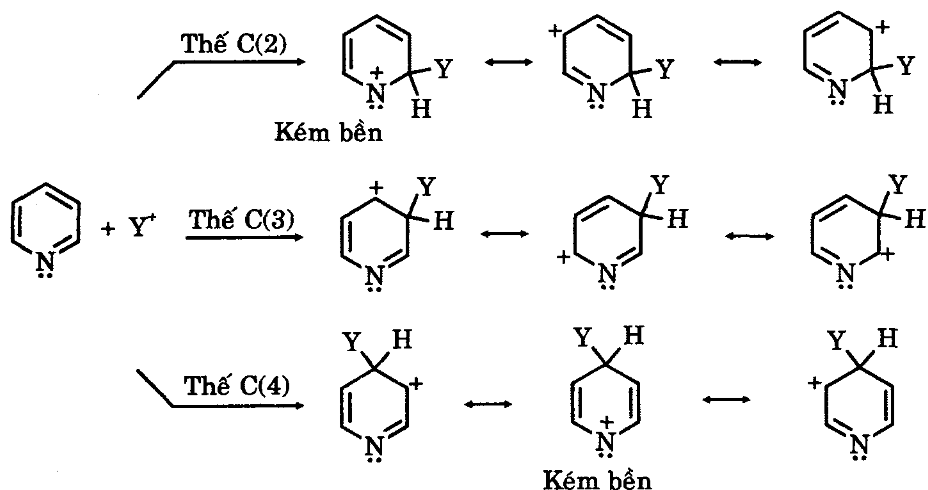
14.5.3 Phản ứng thế ái điện tử

1. Tính chất chung của phản ứng

Pyridine và dẫn xuất vẫn có khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử vào nguyên tử carbon trong dị vòng thơm. Tuy nhiên, phản ứng xảy ra khó khăn hơn trường hợp benzene và khả năng tham gia phản ứng của pyridine gần như tương đương với trường hợp nitrobenzene. Nguyên nhân của điều này là do nguyên tử nitrogen có độ âm điện lớn trong phân tử pyridine hút điện tử về phía mình, làm giảm mật độ điện tử trong nhân thơm. Ngoài ra, các phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm thường xảy ra trong môi trường acid. Trong điều kiện này, acid tấn công dễ dàng vào nguyên tử nitrogen của pyridine, và thực tế pyridine tồn tại ở dạng cation.

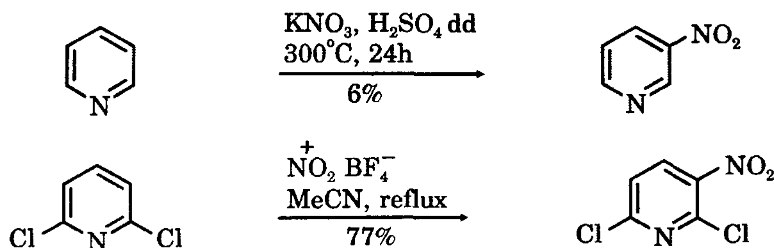


Các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy khả năng tham gia phản ứng của các pyridinium cation nhỏ hơn trường hợp benzene khoảng 10^{12} – 10^{18} lần, tùy thuộc vào từng phản ứng cụ thể. Cũng có thể giải thích khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử kém của pyridine dựa trên độ bền kém của cation trung gian (phức σ) hình thành trong phản ứng. Do ảnh hưởng hút điện tử của nguyên tử nitrogen, mật độ điện tích dương trong phức σ tăng lên và kém bền hơn trường hợp phức σ hình thành trong phản ứng của benzene. Chính vì vậy, pyridine hoàn toàn không tham gia phản ứng Friedel-Crafts alkyl hóa và acyl hóa tương tự như nitrobenzene.

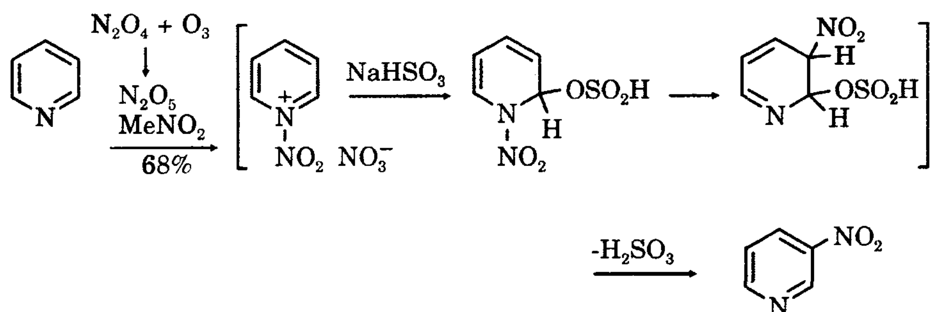


Thực nghiệm cho thấy các tác nhân có tính chất ái điện tử sẽ định hướng tấn công vào vị trí C(3) trong phân tử pyridine mà khó tấn công vào các vị trí C(2) và C(4). Có thể giải thích hiện tượng này dựa trên độ bền tương đối của các phức σ trung gian hình thành trong từng trường hợp. Từ các cấu trúc cộng hưởng của phức σ cho hướng thế vào các vị trí C(2), C(3) và C(4), cả hai trường hợp thế vào C(2) và C(4) đều có hai cấu trúc đặc biệt kém bền do điện tích dương phân bố trên nguyên tử nitrogen có độ âm điện lớn. Do đó, phức σ hình thành do phản ứng thế vào vị trí C(3) tương đối bền hơn, hình thành sản phẩm thế tại C(3) dễ hơn. Cần lưu ý đây chỉ là độ bền tương đối, dĩ nhiên ngay cả phức σ cho trường hợp thế vào C(3) cũng kém bền hơn rất nhiều so với trường hợp benzene.

2. Phản ứng nitro hóa



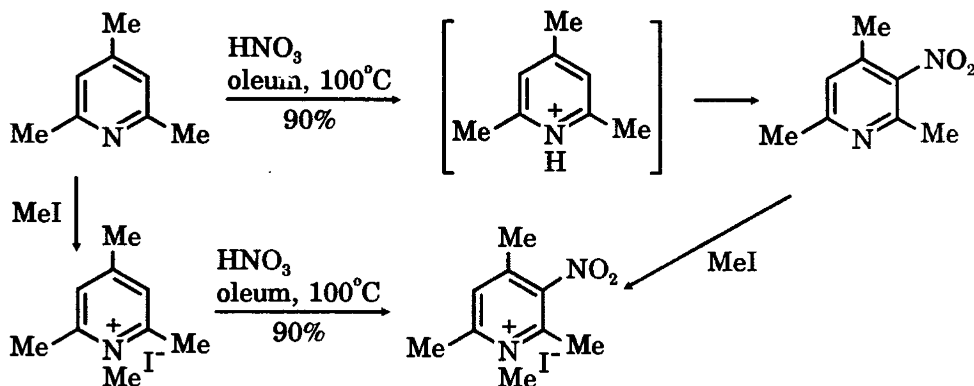
Pyridine khó tham gia phản ứng nitro hóa trực tiếp vào vị trí C(3) với những tác nhân nitro hóa thông thường. Ví dụ với hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 đậm đặc hoặc KNO_3 trong H_2SO_4 đậm đặc, phản ứng xảy ra rất chậm ngay cả ở nhiệt độ cao khoảng 300 °C trong thời gian một ngày, hình thành sản phẩm 3-nitropyridine với hiệu suất chỉ khoảng 6%. Trong một số trường hợp, khi có nhóm thế tại các vị trí C(2) và C(6), phản ứng nitro hóa với tác nhân nitronium tetrafluoroborate xảy ra dễ dàng hơn, ví dụ trường hợp nitro hóa và 2,6-dichloropyridine thành sản phẩm tương ứng đạt hiệu suất 77%.



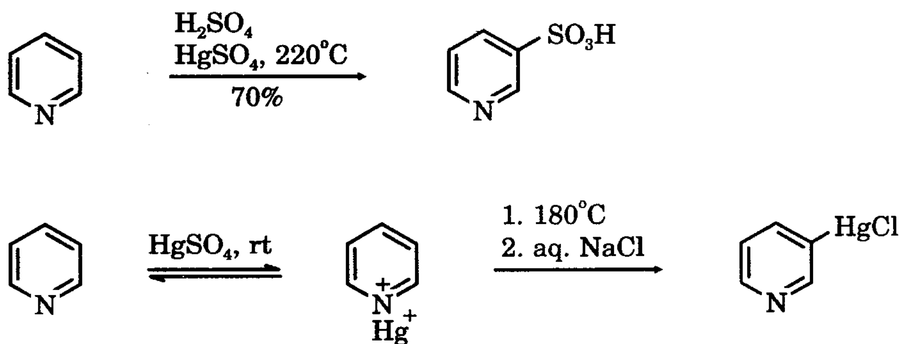
Ngày nay, hợp chất 3-nitropyridine và các dẫn xuất liên quan có thể được điều chế hiệu quả hơn bằng phản ứng với tác nhân dinitrogen pentoxide trong dung môi nitromethane, và phản ứng xảy ra dễ dàng hơn khi có mặt $NaHSO_3$. Phản ứng hình thành sản phẩm trung gian dạng *N*-nitropyridinium nitrate và sản phẩm này sẽ tham gia phản ứng cộng với tác nhân ái nhân vào vị trí C(2). Tiếp theo là phản ứng chuyển vị nhóm nitro từ N(1) lên C(3), kèm theo phản ứng tách loại tác nhân ái nhân để trở về cấu trúc dị vòng thơm bền.

Trong trường hợp nhân pyridine có chứa các nhóm thế đẩy điện tử, ví dụ trường hợp của 2,4,6-trimethylpyridine và dạng muối pyridinium của nó, phản ứng nitro hóa vào vị trí C(3) trong nhân

pyridine xảy ra tương đối dễ dàng hơn. Có thể thực hiện phản ứng nitro hóa hợp chất này bằng hỗn hợp HNO_3 đậm đặc và oleum ở nhiệt độ 100 °C, thu được sản phẩm tương ứng với hiệu suất đạt 90%. Ngay cả dạng muối pyridinium của hợp chất này cũng có khả năng tham gia phản ứng nitro hóa trong điều kiện này và đạt hiệu suất thu sản phẩm nitro hóa là 70%.

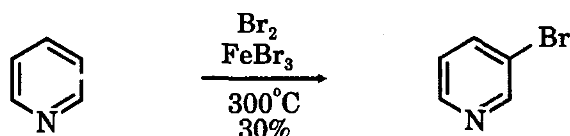


3. Phản ứng sulfo hóa

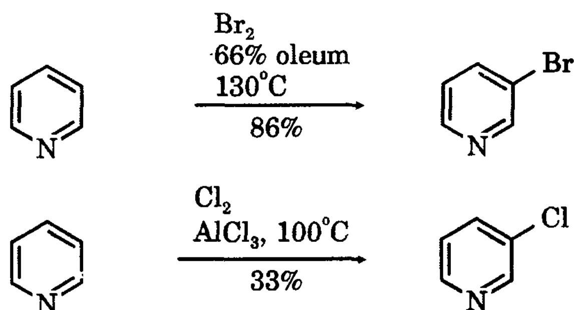


Pyridine rất khó tham gia phản ứng sulfo hóa với tác nhân H_2SO_4 đậm đặc hay oleum. Ngay cả khi thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao khoảng 320°C trong thời gian dài thì cũng chỉ thu được sản phẩm pyridine-3-sulfonic acid với hiệu suất rất thấp. Tuy nhiên, kết quả thực nghiệm cho thấy khi có mặt một lượng nhỏ xúc tác $HgSO_4$, phản ứng sulfo hóa xảy ra dễ dàng hơn, hình thành sản phẩm tương ứng với hiệu suất 79%. Vai trò của xúc tác $HgSO_4$ trong phản ứng sulfo hóa vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên, người ta đã đề nghị rằng phản ứng đi qua giai đoạn hình thành hợp chất thủy ngân pyridinium sulfate, giúp ổn định trạng thái chuyển tiếp của phản ứng.

4. Phản ứng halogen hóa



Pyridine có thể tham gia phản ứng halogen hóa trực tiếp với chlorine và bromine, hình thành sản phẩm 3-chloro hay 3-bromopyridine tương ứng. Trong trường hợp phản ứng với bromine, nếu sử dụng xúc tác là Lewis acid như $FeBr_3$, phản ứng xảy ra tương đối khó khăn ngay ở nhiệt độ 300 °C, hình thành sản phẩm 3-bromopyridine với hiệu suất chỉ vào khoảng 30%. Tuy nhiên, nếu sử dụng thêm oleum trong hỗn hợp phản ứng, quá trình sulfo hóa xảy ra dễ dàng hơn và cho hiệu suất cao hơn. Cơ chế của quá trình này vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên người ta đề nghị rằng phản ứng đi qua giai đoạn trung gian hình thành pyridinium-1-sulfonate. Kết quả nghiên cứu trước đây còn cho thấy sử dụng H_2SO_4 95% thay cho oleum không có tác dụng giúp phản ứng halogen hóa xảy ra.

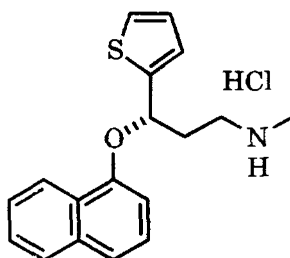


Phản ứng của pyridine với chlorine xảy ra dễ hơn so với trường hợp bromine, hình thành sản phẩm 3-chloropyridine trong điều kiện ít nghiêm ngặt hơn. Cần lưu ý phản ứng halogen hóa ở nhiệt độ cao, ví dụ khoảng 300 – 400°C cho trường hợp chlorine và 400 – 500°C cho trường hợp bromine, sẽ thu được hai sản phẩm là 2-halopyridine và 2,6-dihalopyridine. Tuy nhiên, phản ứng halogen hóa trong trường hợp này xảy ra theo cơ chế gốc tự do chứ không phải cơ chế thế ái điện tử. Ngoài ra, nếu dẫn xuất pyridine có nhánh alkyl, phản ứng halogen hóa có thể xảy ra trên nhánh theo cơ chế gốc tự do tương tự như trường hợp toluene hoặc alkylbenzene.

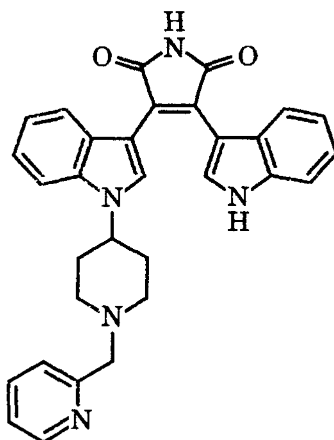
14.6 MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA HỢP CHẤT DỊ VÒNG THƠM NĂM VÀ SÁU CẠNH MỘT DỊ TỐ

Các hợp chất dị vòng nói chung cũng như dị vòng thơm năm và sáu cạnh một dị tố có ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau. Ví dụ chúng có khả năng ứng dụng trong lĩnh vực các hoạt chất cho hóa dược, lĩnh vực chất kích thích tăng trưởng thực vật và hóa chất nông nghiệp, thuốc trừ sâu, thuốc nổ, chất lỏng ion... Phần này sẽ giới thiệu một số ví dụ về ứng dụng của những hợp chất chứa phần dị vòng thơm năm hoặc sáu cạnh một dị tố trong cấu trúc phân tử. Trong đó chủ yếu tập trung vào các hợp chất dị vòng mà khả năng ứng dụng của chúng trong lĩnh vực hóa dược đã và đang được quan tâm nghiên cứu.

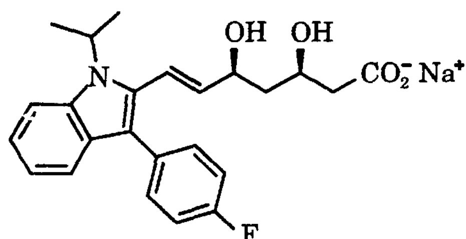
- Duloxetine: Đây là hợp chất dị vòng có hoạt tính chống trầm cảm và một số bệnh về thần kinh đang được quan tâm nghiên cứu.



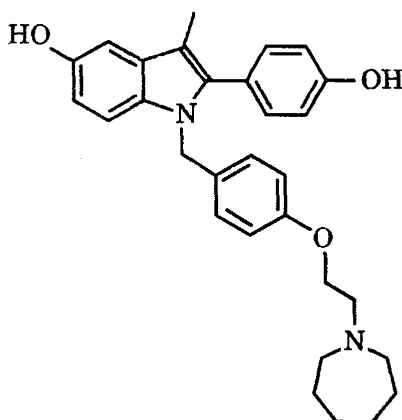
- Enzastaurin: Đây là hợp chất dị vòng có hoạt tính chống lại các tế bào ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư tử cung và ung thư tuyến tiền liệt.



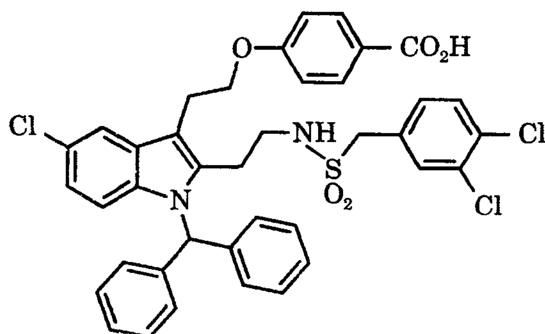
• Fluvastatin: Đây là hợp chất dị vòng đã được nghiên cứu làm thuốc giảm cholesterol và có tác dụng trị một số bệnh tim mạch.



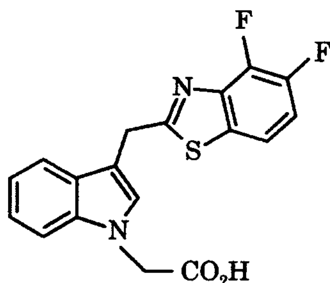
• Bazedoxifene: Đây là hợp chất dị vòng được cho là có tiềm năng sử dụng làm thuốc trị một số bệnh liên quan đến chứng loãng xương sau mãn kinh.



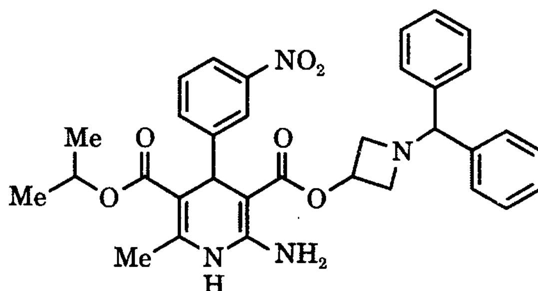
• Ecopladib: Đây là hợp chất dị vòng được nghiên cứu hoạt tính kháng viêm và có tiềm năng ứng dụng trong ngành hóa dược.



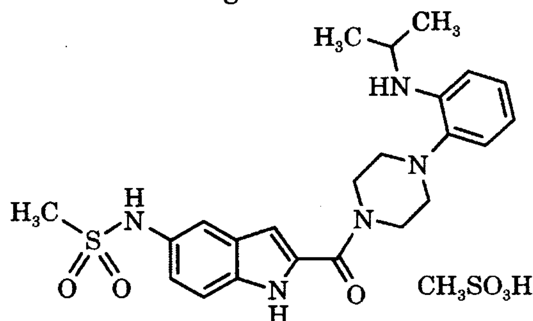
• Lidorestat: Đây là hợp chất dị vòng được nghiên cứu sử dụng làm thuốc trị bệnh tiểu đường.



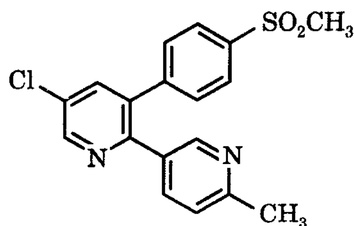
• Azelnidipine: Đây là hợp chất dị vòng đang được nghiên cứu sử dụng để trị bệnh cao huyết áp và một số bệnh liên quan đến tim mạch.



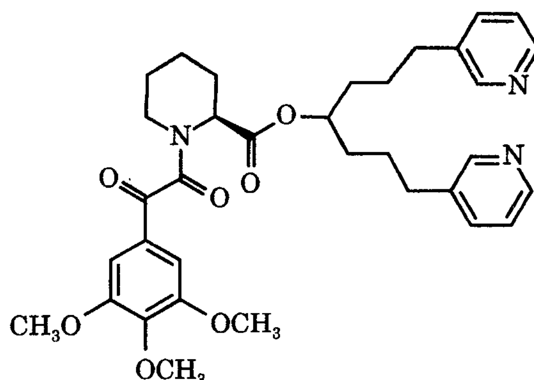
• Delavirdine mesylate: Đây là hợp chất dị vòng đã được nghiên cứu thử nghiệm làm thuốc kháng HIV.



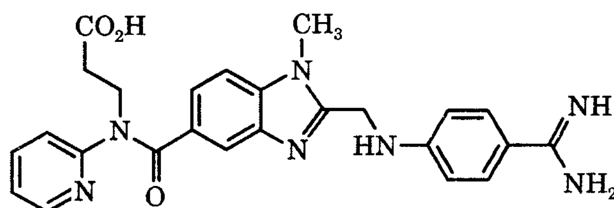
• Etoricoxib: Đây là hợp chất dị vòng được nghiên cứu sử dụng trong các loại thuốc kháng viêm trị bệnh viêm phổi, viêm khớp xương hay bệnh vẩy nến.



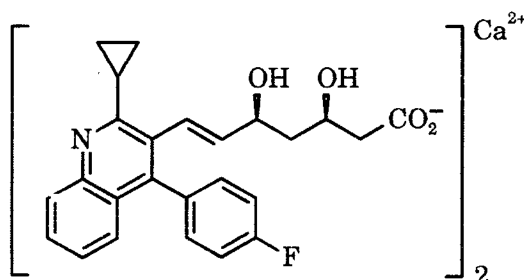
• Biricodar: Đây là hợp chất dị vòng đã được nghiên cứu hoạt tính kháng tế bào ung thư buồng trứng.



• Dabigartan: Đây là hợp chất dị vòng đã được nghiên cứu sử dụng làm thuốc chống đông tụ trong điều trị các bệnh đột quỵ hay đau tim.



• Pitavastatin ở dạng muối calcium: Đây là hợp chất dị vòng được nghiên cứu sử dụng làm thuốc trị bệnh tăng cholesterol đã được thương mại hóa.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tham khảo trong nước:

1. Diệp Văn Sơn, Phan Phải, Trần Thị Việt Hoa, Nguyễn Đức Chung, *Hóa hữu cơ*, NXB Đại học Bách khoa TP HCM, 1979.
2. Trần Quốc Sơn, *Cơ sở lý thuyết Hóa hữu cơ*, NXB Giáo dục, tập 1 (1977), tập 2, 1979.
3. Trần Quốc Sơn, *Giáo trình Cơ sở lý thuyết Hóa hữu cơ*, NXB Giáo dục, 1989.
4. Trần Văn Thạnh, *Hóa hữu cơ*, NXB Đại học Bách khoa TP HCM, 1994.
5. Đặng Như Tại, *Cơ sở Hóa học lập thể*, NXB Giáo dục, 1998.
6. Nguyễn Ngọc Sương, *Cơ sở lý thuyết Hóa hữu cơ*, NXB Đại học Quốc gia TP HCM, tập 1, tập 2, tập 3, 2000.
7. Thái Doãn Tĩnh, *Giáo trình Cơ sở lý thuyết Hóa hữu cơ*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, 2000.
8. Thái Doãn Tĩnh, *Cơ sở Hóa học hữu cơ*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, tập 1, tập 2, tập 3, 2001.
9. Lê Ngọc Thạch, *Hóa học hữu cơ*, NXB Đại học Quốc gia TP HCM, 2002.
10. Trần Quốc Sơn, Đặng Văn Liễu, *Giáo trình Cơ sở Hóa học hữu cơ*, NXB Đại học Sư phạm, tập 1 và 2, 2005.
11. Nguyễn Hữu Đĩnh, Đỗ Đình Rãng, *Hóa học hữu cơ*, NXB Giáo dục, tập 1, tập 2, và tập 3, 2006.

Tài liệu tham khảo nước ngoài:

1. K. Peter, C. Volhardt, *Organic Chemistry*, Wiley-VCH Freeman, New York and Oxford, 1990.
2. R. T. Morrison, R. N. Boyd, *Organic Chemistry*, Prentice-Hall, New Jersey, 6th edition, 1992.
3. R. T. Morrison, *Study Guide to Organic Chemistry*, Prentice-Hall, New Jersey, 6th edition, 1992.
4. R. Norman, J. M. Coxon, *Principles of Organic Synthesis, Blackie Academic & Professional*, London, 3rd edition, 1993.
5. R. J. Fessenden, J. Fessenden, *Organic Chemistry*, Brooks/Cole Publishing Company, California, 1994.

6. R. J. Fessenden, J. Fessenden, *Study Guide and Additional Drill Problems for Organic Chemistry*, Brooks/Cole Publishing Company, California, 1994.

7. John A. Joule, Keith Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 4th edition, 2000.

8. Alan R. Katritzky, Alexander F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd edition, Elsevier Science Ltd., Oxford, 2000.

9. R. C. Atkins, F. A. Carey, *Student Solutions Manual to Accompany Organic Chemistry*, 5th edition, McGraw-Hill, New York, 5th edition, 2003.

10. F. A. Carey, *Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 5th edition, 2003.

11. Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH Verlarg, Weinheim, 2nd edition, 2003.

12. A. C. Knipe, *Organic Reaction Mechanism*, John Wiley & Sons, England, edition, 2004.

13. F. A. Carey, A. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer, 4th edition, 2004.

14. R. V. Hoffman, *Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2nd edition, 2004.

15. F. Z. Dorwald, *Side Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlarg, Weinheim, 2005.

16. Jie-Jack Li, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2005.

17. T. W. G. Solomons, *Organic Chemistry*, Prentice-Hall, New Jersey, 6th edition, 2006.

18. P. Y. Bruice, *Organic Chemistry*, Prentice-Hall, New Jersey, 6th edition, 2007.

19. Douglass S. Johnson, Jie-Jack Li, *The Art of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2007.

20. Daniel Lednicer, *The Organic Chemistsry of Drug Synthesis*, volume 7, John Wiley & Sons, New Jersey, 2007.

21. John A. Joule, Keith Mills, *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 2007.

22. P. Y. Bruice, Study Guide and Solutions Manual to Organic Chemistry, Prentice Hall, New Jersey, 5th edition, 2007.

23. John McMurry, *Organic Chemistry*, Thomson Learning, 7th edition, Belmont, 2008.

GIÁO TRÌNH
HÓA HỮU CƠ

Phan Thanh Sơn Nam (Chủ biên), Trần Thị Việt Hoa

NHÀ XUẤT BẢN
ĐẠI HỌC QUỐC GIA TP HỒ CHÍ MINH
KP 6, P. Linh Trung, Q. Thủ Đức, TPHCM
Số 3 Công trường Quốc tế, Q.3, TPHCM
ĐT: 38239172, 38239170
Fax: 38239172; Email: vnuhp@vnuhcm.edu.vn

***

Chịu trách nhiệm xuất bản
TS HUỲNH BÁ LÂN

Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm về tác quyền
TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA – ĐHQG TPHCM

Biên tập
NGUYỄN THỊ NGỌC HÂN

Sửa bản in
THÙY DƯƠNG

Trình bày bìa
TRƯƠNG NGỌC TUẤN

In 500 cuốn, khổ 16 x 24 cm
Số đăng ký KHXB: 191-2010/CXB/166-08/ĐHQG-TPHCM
Quyết định xuất bản số: 07/QĐ-ĐHQG-TPHCM/TB
ngày 07/01/2011 của Nhà xuất bản ĐHQG TPHCM
In tại Xưởng in Đại học Bách khoa - ĐHQG TP.HCM
Nộp lưu chiểu tháng 3 năm 2011.